Magda Bădescu
Manuela Ciocoiu

COMPENDIU de FIZIOPATOLOGIE SPECIALĂ

Vasiliana '98

Scanned with OKEN Scanner

Magda BĂDESCU Manuela CIOCOIU

COMPENDIU de FIZIOPATOLOGIE SPECIALA

Iaşi, 2001

Vasiliana '98

Scanned with OKEN Scanner

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
BĂDESCU, MAGDA
Compendiu de fiziopatologie specială / Magda Bădescu, Manuela Ciocoiu - Iaşi: Vasiliana `98. 2001
P. 371; cm 24
Bibliogr.
ISBN 973-8148-32-4

Tipar: S.C. **PIM** S.R.L. IAŞI
Adresa: Str. Ştefan cel Mare, nr. 11
Tel: 032/212740

Copyright©
Toate drepturile asupra acestei ediții aparțin autorului

Scanned with OKEN Scanner

Magda BĂDESCU Manuela CIOCOIU

COMPENDIU

FIZIOPATOLOGIE SPECIALA

Iaşi, 2001

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Referenți științifici:

Prof. Dr. Adrian COSOVANU

Prof. Dr. Jean HURJUI

Prof. Dr. Silvia MĂTĂSARU

Tehnoredactare computerizată: **Laurențiu Bădescu**

Coperta: **Laurențiu Bădescu**

CUPRINS

INTRODUCERE 9

1. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI RESPIRATOR 11
- Reglarea respirației 11
- Alte funcții ale pulmonului 14
- Mecanismele de protecție ale aparatului respirator 15
- Insuficiența respiratorie 17
  - Hipoxia hipoxică 18
  - Hipoxia respiratorie 19
    - Hpoventilația alveolară 19
    - Tulburarea raportului ventilație/perfuzie 24
    - Tulburări de difuzie alveolo-capilară 25
    - Contaminare venoasă a sângelui arterial 28
- Hipoxia de transport 29
- Hipoxia histotoxică 29
- Dispneea 30
- Cianoza 34
- Hipoxia 37
- EDEMUL PULMONAR ACUT 40
  - Patogenia EPA 41
  - Etapele EPA 42
- ASTMUL BRONŞIC 44
  - Patogeneză 44
- BRONŞITA CRONICĂ 51
- EMFIZEMUL PULMONAR 52
- PNEUMOTORAXUL 55

2. FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI ERITROCITAR 57
- ANEMIILE 59
  - Anemii aplazice 62
  - Anemiile megaloblastice 65
  - Anemiile hipocrome 69
  - Anemiile hemolitice 74
    - Anemii hemolitice intracorpusculare 75
    - Anemiile hemolitice extracorpusculare 81
  - Anemia posthemoragică acută 87
- POLIGLOBULII 88
  - Poliglibuliile simptomatice 89
  - Policitemia esențială 90

Scanned with OKEN Scanner

3. FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI LEUCOCITAR 92
Seria granulocitară 92
Neutrofilele 96
Eozinofilele 100
Bazofilele 101
Seria agranulocitară 102
Monocitele 102
Limfocitele 106
Imunotoleranța şi bolile autoimune 117
Stările imunodeficiente 119
Leucozele 120
Reacțiile de hipersensibilitate 126
Reacția de tip I 126
Reacția de tip II 128
Reacția de tip III 130
Reacția de tip IV 131

4. FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI FLUIDO-COAGULANT 134
Hemostaza primară 135
Mecanismul vascular 135
Mecanismul plachetar 136
Coagularea plasmatică 141
Fibrinoliza 150
Tulburările hemostazei şi coagulării 152
Sindroame hemoragice de origine vasculară 153
Sindroame hemoragice de origine trombocitară 156
Coagulopatii 166
Stări de hipocoagulabilitate 167
Stări de hipercogulabilitate 179

5. ELEMENTE DE FIZIOPATOLOGIE CARDIO-VASCULARĂ 180
FIZIOPATOLOGIA HOMEOSTAZIEI TENSIONALE 180
Fiziopatologia hipertensiunii arteriale 182
Patogenia HTA esențiale 187
Patogenia HTA secundară renală 195
Patogenia HTA endocrine 197
Remodelarea vasculară în HTA 199
Fiziopatologia hipotensiunii arteriale 202
Hipotensiunile esențiale 202
Hipotensiunile secundare 203

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA CARDIOPATIEI ISCHEMICE 208
Bazele fiziopatologice ale diagnosticului 209
Etiopatogeneza ischemiei miocardice 213
FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI CARDIACE 224
Substratul morfofuncțional al IC 224
Performanța cardiacă 233
Rezervele cardiace 235
Cauzele IC 241
Mecanismele de producere ale IC 241
Forme clinice de IC 242
Actualități în producerea IC 250

6. ELEMENTE DE FIZIOPATOLOGIE DIGESTIVĂ 261
Reglarea activității digestive 261
FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI BUCALE 264
Tulburări senzitivo-saenzoriale 264
Tulburări ale funcției motorii 265
Fiziopatologia secreției salivare 266
FIZIOPATOLOGIA SEGMENTULUI ESOFAGIAN 268
Tulburări senzitivo-senzoriale 268
Tulburări ale motilității esofagiene 268
Modificări anatomice esofagiene 270
FIZIOPATOLOGIA FUNCȚIEI GASTRICE 272
Alterarea motilității gastrice 272
Diareea 274
Constipația 274
Vărsătura 274
Fiziopatologia secreției gastrice 276
Gastritele 280
Boala ulceroasă 287
Etiopatogenia ulcerului duodenal 288
Etiopatogenia ulcerului gastric 290
FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI INTESTINALE 292
Fiziopatologia motilității intestinale 292
Fizipatologia secreției intestinale 293
Fiziopatologia absorbției 294
Malabsorbția 295
FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI HEPATICE 301
Ciroza hepatică 304
Insuficiența hepatică 314

Scanned with OKEN Scanner

7. ELEMENTE DE FIZIOPATOLOGIE RENALĂ.....324
TULBURĂRILE FILTRĂRII GLOMERULARE.....327
Tulburările cantitative ale filtrării glomerulare 327
Tulburările calitative ale filtrării glomerulare.....329
TULBURĂRILE FUNCȚIEI TUBULARE 333
Afectarea tubilor contorți proximali 333
Afectarea tubilor contorți distali 335
FIZIOPATOLOGIA SINDROMULUI NEFROTIC.....336
INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ 340
Etiologia insuficienței renale acute 340
Patogenia insuficienței renale acute.....343
Evoluția insuficienței renale acute 347
INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ.....353
Etiologia insuficienței renale cronice 352
Patogenia insuficienței renale cronice.....353
Clasificare, evoluție 355
Fiziopatologia marilor sindroame ale IRC 355
Sindromul urinar.....355
Sindromul de retenție azotată.....358
Tulburările hidroelectrolitice şi acidobazice.....359
Sindromul anemic 361
Sindromul hipertensiv 361
Sindromul uremic.....362

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 366

Scanned with OKEN Scanner

PREFATA

Medicina este o artă care
Vindecă uneori,
Uşurează adesea
şi consolează întotdeauna.
August Berard

Acest Compendiu de Fiziopatolologie specială constituie cel de al II-lea volum de fiziopatologie ale aceloraşi autoare. Primul volum prezintă probleme clasice şi actuale de fiziopatologie generală.

În volumul de faţă sunt prezentate noţiuni actuale de fiziopatologie specială, indispensabile pregătirii viitorului medic, specialiştilor în medicină dar şi asistentului medical cu studii superioare. Prin urmare, lucrarea se adresează în principal studenţilor facultăţii de medicină şi colegiului universitar medical, care au luat contact cu activitatea clinică, dar şi tuturor celor interesaţi de problemele actuale ale fiziopatologiei speciale.

Am dorit să realizăm o lucrare didactică în care experienţa cîştigată în practica medicală şi la catedră, să completeze noţiunile actuale de fiziopatologie din literatura de specialitate.

Suntem conştiente de faptul că numărul temelor tratate este insuficient şi că această lucrare este necesar a fi completată de alte apariţii mult mai complete.

În speranţa unei perfectări viitoare, rămânem în continuare recunoscătoare tuturor celor care, prin observaţiile şi sugestiile făcute asupra formei sau conţinutului acestui compendiu, vor contribui la creşterea calităţii viitoarelor teme prezentate.

Prof. Dr. Magda Bădescu
Medic primar de Medicină Internă
Doctor în ştiinţe medicale
Director Colegiu Universitar
şi
Şef de lucrări Dr. Manuela Ciocoiu
Medic primar de Medicină Internă
Doctor în ştiinţe medicale

Departamentul de Fiziopatologie
U.M.F. "Gr. T. Popa" Iaşi

Iaşi, decembrie 2001

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 1

FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI RESPIRATOR

Respirația include un ansamblu de procese prin care în final se asigură oxigenul necesar celulelor. Acestea sunt reprezentate de :

❶ ***Respirația pulmonară,*** care constă în preluarea oxigenului din aerul atmosferic şi eliminarea bioxidului de carbon. Este realizată prin ventilația pulmonară;

❷ ***Transportul gazelor respiratorii*** de către sânge, respectiv a oxigenului de la plămân la țesuturi şi a bioxidului de carbon de la țesuturi la plămân;

❸ ***Respirția tisulară,*** care cuprinde toate procesele de oxidare de la nivelul celulelor unde este consumat oxigenul şi se produce bioxid de carbon.

Funcția respiratorie poate fi tulburată prin afectarea diverselor nivele de funcționare: activitatea centrilor respiratori, schimbul de gaze la nivel pulmonar, transportul gazelor prin sânge sau schimbul tisular.

Reglarea respirației

Centrii respiratori

Alternanța inspir – expir este asigurată prin comanda motorie ciclică plecată de la o populație neuronală situată în regiunea bulbo – protuberențială. Aceşti neuroni prezintă o activitate spontană, puternic modulată de aferențele provenite din teritoriul senzitiv vagal şi din zonele chemoreceptoare centrale sau periferice. Neuronii respiratori bulbari sunt incapabili să asigure singuri un regim ventilator normal. După supresia lor selectivă de către formațiunile nervoase suprabulbare şi de aferențele vagale, acțiunea lor se limitează la întreținerea unei ventilații neregulate, întreruptă de pauze şi de mişcări inspiratorii bruşte şi ample (gasp - uri).

Aferențele vagale reprezintă, în condiții normale, principalul factor reglator de alternanță ventilatorie, ele fiind stimulate prin inflația pulmonară inspiratorie, respectiv a receptorilor de întindere situați în peretele arborelui bronşic. Aceasta are ca rezultat o transmitere centripetă de impulsuri, care determină un anumit volum de descărcare, o inhibiție a comenzii inspiratorii, permițând trecerea la expir. Rolul funcțional al aferențelor vagale devine evident în cursul anesteziei generale.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Reglarea debitului ventilator

Aceasta se bazează pe integrarea permanentă a mesajelor venite de la receptorii sensibili la modificările fizico – chimice din mediul intern şi în mod ocazional pe acţiunea aferenţelor venite de la mecanoreceptorii musculari şi articulari.

1. Chemoreceptorii centrali, situaţi pe faţa ventrală a trunchiului cerebral, în apropierea neuronilor respiratori bulbari, răspund la două feluri de stimuli:

- creşterea presiunii parţiale a CO_2 în sângele arterial, care perfuzează trunchiul cerebral (stimul hipercapnic);
- creşterea concentraţiei ionilor de H^+ în lichidul cefalorahidian şi interstiţial din ţesutul cerebral. Acest al doilea parametru poate fi direct corelat cu tulburările care survin în balanţa acido – bazică (acidoza respiratorie şi metabolică). Structurile chemoreceptorilor centrali nu răspund la stimulul hipoxic.

2. Chemoreceptorii periferici

- *Glomusul caroridian şi aortic* sunt formaţiuni extrem de sensibile la diminuarea presiunii parţiale a oxigenului din sângele arterial (stimulul hipoxic). Răspund mai puţin la stimulul hipercapnic şi la acidoză.
- *Receptorii juxta – capilari (receptorii J)* sunt consideraţi a fi terminaţii vagale dendritice situate în interstiţiul pulmonar, în contact strâns cu endoteliul capilar.

3. Mecanoreceptorii musculari şi articulari

Receptorii musculari şi articulari stau la baza creşterii în mod foarte rapid a ventilaţiei pulmonare, observate în timpul efortului muscular. Fusurile neuromusculare ale muşchilor intercostali participă la bucla de retrocontrol care conduce la ajustarea comenzii ventilatorii în condiţii de executare. Mesajele lor, în caz de împiedicare a acestei execuţii contribuie la geneza senzaţiei de *dispnee*.

Studiul răspunsului ventilator la stimulul hipoxic permite observarea unei evoluţii în 2 faze: la o valoare prag de PaO_2 situată între 70 – 60 mm Hg, ventilaţia este puţin influenţată, pe când la valori inferioare pragului, răspunsul ventilator creşte rapid.

Al doilea aspect fundamental al stimulului hipoxic rezidă în absenţa acomodării ventilaţiei la hipoxia de durată. Această păstrare a sensibilităţii la hipoxie joacă un rol important în insuficienţa respiratorie cronică şi în adaptarea pe termen lung la cei care trăiesc la altitudine.

Răspunsul la stimulul hipercapnic este caracterizat printr-o declanşare precoce şi prin reajustarea sensibilităţii receptorilor, în prezenţa unei tulburări cronice a valorii bioxidului de carbon din mediul intern ca: hipercapnie (în insuficienţa respiratorie cronică) sau hipocapnie (în condiţii de altitudine).

Schimbul de gaze la nivel pulmonar

Menținerea gazelor alveolare (în principal a oxigenului şi a bioxidului de carbon) la o valoare relativ constantă, este rezultatul unei ventilații alveolare normale (dependentă la rândul ei de permeabilitatea căilor aeriene şi de mişcările cutiei toracice comandate prin muşchii respiratori: diafragmatici, intercostali şi accesori) şi a unei perfuzii normale în capilarele pulmonare.
Fracțiunile gazelor din alveola pulmonară sunt prezentate în tabelul nr.I.

***Tabel I** : Compoziția aerului inspirat, alveolar şi expirat (în %, mm Hg şi kPa)*

Aer	O_2 (%)	CO_2 (%)	O_2 (mm Hg; kPa)	CO_2 (mm Hg; kPa)
Inspirat (atmosferic)	0,209 (20,9 Vol - %)	0,003 (0,03 Vol. - %)	150 mm Hg (20 kPa)	0,2 mm Hg (0,03 kPa)
Alveolar (amestecat)	0,14 (14 Vol. - %)	0,056 (5,6 Vol - %)	100 mm Hg (13,3 kPa)	40 mm Hg (5,3 kPa)
Expirat (amestecat)	0,16 (16 Vol - %)	0,04 (4 Vol - %)	114 mm Hg (15,2 kPa)	29 mm Hg (3,9 kPa)

Presiunea vaporilor de apă în alveole este de 47 mm Hg (6,3 kPa) la temperatura organismului de 37°C. La subiecții sănătoşi, presiunea parțială a oxigenului (PaO_2) este egală cu 100 mm Hg (13,3 kPa), iar cea a bioxidului de carbon ($PaCO_2$) este de 40 mm Hg (5,3 kPa).

Difuzia gazelor respiratorii

La nivel pulmonar are loc un proces de difuzie normală la care participă:

- suprafața de schimb alveolo-capilară > 80 m^2;
- grosimea membranei alveolo–capilare de 0,35 -2,5 μm;
- presiunea parțială a gazelor în alveolele pulmonare şi în capilarul venos pulmonar.

După trecerea membranei alveolo – capilare, o mică parte din oxigen se dizolvă fizic în plasmă, iar cea mai mare parte se leagă de hemoglobina din eritrocit. Bioxidul de carbon difuzează prin membrană în direcția opusă oxigenului, după ce se eliberează din legăturile sale chimice. Rezistența plămânului opusă difuziei bioxidului de carbon este cu mult mai mică decât pentru oxigen, fiind necesară o diferență mică de presiune parțială pentru trecerea gazului dintr-un sector în altul. Eritrocitele din capilarele pulmonare vin pentru un timp foarte scurt (cca 0,3 s) în contact cu spațiul alveolar, contact suficient pentru un schimb de difuzie normal între gazele din capilarele sanguine şi alveolare.

Scanned with OKEN Scanner

La baza plămânilor, ventilația și perfuzia sunt de 3 și respectiv de 10 ori mai mari decât la vârful plămânului. Această distribuție neuniformă este dependentă de gravitație și de gradientul presiunii pleurale (mare în zona bazală a plămânului). Ventilația alveolară menține constant nivelul de oxigen și de bioxid de carbon în alveolă, iar perfuzia pulmonară este implicată major în transportul oxigenului spre țesuturi și a bioxidului de carbon spre plămân.

În menținerea valorii normale a presiunii parțiale a gazelor din sângele arterial intervine și raportul ventilație alveolară / perfuzie pulmonară: **(V/Q)**. La un plămân sănătos, acest raport are valoarea de 0,8 – 1,0 (ventilația alveolară este evaluată la 4 l aer/min, iar perfuzia capilarelor la 5 l sânge/min). În aceste condiții, saturația sângelui arterial în oxigen (SaO_2) este de 95 – 98 %); presiunea parțială a oxigenului (PaO_2) de peste 90 mm Hg, iar a CO_2 ($PaCO_2$) de 40 mm Hg.

ALTE FUNCȚII ALE PULMONULUI

Pulmonul, pe lângă asigurarea schimburilor gazoase, intervine și în numeroase procese vitale:

- în mecanismul termoreglării
- rol metabolic - în metabolismul lipidic și în sinteza de substanțe biologic active. Pulmonul participă activ la sinteza de fosfolipide, iar prin lipoprotein – lipază la hidroliza trigliceridelor. Este bogat în histamină, metaboliți ai acidului arachidonic (prostaglandine, leucotriene) și serotonină. Pulmonul poate sintetiza catecolamine, intervine în inactivarea prostaglandinelor, a bradikininei precum și în transformarea Angiotensinei I în Angiotensină II prin enzima de conversie.
- în coagulare - țesutul pulmonar reprezintă o sursă importantă de tromboplastină (alături de țesutul cerebral) dar și un activator care transformă plasminogenul circulant în plasmină. De asemeni, mastocitele pulmonare sintetizează heparină, substanță cu rol antitrombinic.
- în echilibrul acido – bazic și hidric intervine prin eliminarea vaporilor de apă și a CO_2.

Patologia aparatului respirator este deosebit de bogată și de frecventă. Acest fenomen se datorește în mare măsură structurii și condițiilor funcționale deosebite ale acestui aparat.

Scanned with OKEN Scanner

MECANISMELE DE PROTECȚIE ALE APARATULUI RESPIRATOR

Parenchimul pulmonar este singurul țesut al corpului omenesc în care mediul extern este separat de mediul intern printr-un perete (membrana alveolo – capilară) subțire de 0,35 – 2,5 μm.
În condiții de repaus pătrund în plămân câte 4,2 litri aer/min. Aerul respirat conține în suspensie bacterii, virusuri, pulberi, uneori vapori şi gaze nocive. Studiile bacteriologice demonstrează că în 24 ore pătrund în căile aeriene peste 6 milioane de bacterii. În interiorul alveolelor pulmonare (câte 300 milioane alveole pentru fiecare plămân realizând o suprafață totală de aproximativ 80 m^2) există condiții optime pentru dezvoltarea florei microbiene: aerul este saturat în vapori, temperatura este de 37 °C. Din fericire, în condiții de normalitate, aparatul respirator beneficiază de unele mecanisme de protecție, mecanisme ce trebuie bine cunoscute, protejate şi chiar stimulate.

Acestea sunt:

❶ **Apneea reflexă de deglutiție** constă în oprirea respirației, ca mijloc de apărare împotriva pătrunderii în căile aeriene a lichidelor sau solidelor în momentul deglutiției. Când acest reflex diminuă sau este abolit, aşa cum se întâmplă în stările de ebrietate, în stări comatoase sau în timpul anesteziei generale, se produce sindromul Mendelsohn (aspirație de conținut bucal sau gastric) sau chiar moartea subită.

Un exemplu de apnee reflexă, nelegată de deglutiție este apneea reflexă produsă de inhalarea unor substanțe iritante ale mucoasei traheo-bronşice şi însoțită de spasm glotic sau bronşic

❷ **Strănutul** este un reflex de apărare declanşat prin excitarea receptorilor din căile respiratorii superioare. Impulsurile aferente pornite de la nivelul mucoasei rino-faringiene ajung la bulb pe calea trigemenului determinând expulzia sub presiune a aerului (blocat la nivelul vălului palatului) în vederea îndepărtării corpului străin care a declanşat reflexul.

❸ **Reflexul de tuse** constă într-un expir forțat după un inspir profund. Inspirul este urmat de apropierea corzilor vocale, închiderea glotei şi contracția bruscă a muşchilor expiratori. Ca urmare, corzile vocale şi epiglota se deschid, curentul de aer este expulzat puternic spre exterior, cu viteza de până la 280 m/s, şi astfel este aruncat afară

Scanned with OKEN Scanner

din bronhii excesul de mucus sau orice alt corp străin din bronhii sau trahee. Acest reflex este inhibat de opiu şi antitusive şi stimulat de expectorante. Tusea, deşi reflex de apărare, poate fi cauza unor complicații respiratorii sau circulatorii. Creşterea presiunii intratoracice, din timpul tusei, poate împiedica întoarcerea sângelui spre cord prin comprimarea venelor cave, determinând creşterea bruscă a presiunii venoase centrale, care poate provoca o serie de tulburări hemodinamice şi chiar sincopă. Sincopa tusigenă se caracterizează prin pierderea cunoştinței la un acces de tuse cu revenire după regularizarea respirației. Această sincopă se produce la pacienții cu emfizem sau alte pneumopatii obstructive şi este consecința unei ischemii cerebrale temporare.

❹ **Mişcarea cililor**. Epiteliul bronşic mişcă spre exterior (cu viteza de 20 mm/min) ca un covor rulant, stratul subțire de mucus ce îl acoperă. Sicitatea (uscăciunea) excesivă a aerului inspirat, fumul de tutun, atropina scad efectul de curățire bronşică al mişcării cililor prin reducerea secreției seroase şi creşterea vâscozității mucusului (mucoviscidoză) sau prin acțiunea directă asupra cililor.

❺ **Stratul de mucus** ce tapetează interiorul bronhiilor fixează corpii străini de dimensiuni foarte mici, aerosolii, bacteriile şi virusurile din aerul inspirat. Modificările calitative sau cantitative ale secreției de mucus favorizează infecțiile, obstrucția bronşică sau atelectazia teritoriilor alveolare subjacente.

❻ **Surfactantul**, secretat de pneumocitele alveolare, reprezintă un material activ care tapetează suprafața alveolară, reduce tensiunea de suprafață pe măsură ce diminuă dimensiunile bulelor (alveole cu aer) şi se opune transsudării de lichid în alveolă. Surfactantul are o structură chimică complexă, principala componentă fiind alfa – dipalmitoil – lecitina. Deficiența de surfactant determină atelectazie, transsudare de lichid şi formarea de membrane hialine.

❼ **Imunoglobulina A,** anticorp ce se găseşte în stratul de mucus, inhibă activitatea bacteriilor sau a virusurilor.

❽ **Macrofagele**, celule ce se găsesc în interiorul alveolelor, realizează fagocitoza bacteriilor sau a pulberilor fine ajunse în alveole. Prezența bacteriilor şi fumatul stimulează diapedeza macrofagelor în timp ce alcoolul şi frigul (prin vasoconstricție) o inhibă. Se explică astfel rolul favorizant al acestor factori în producerea infecțiilor respiratorii,

Scanned with OKEN Scanner

precum şi implicarea tabagismului (fumatul cronic) în etiopatogenia emfizemului pulmonar (Fig.1).

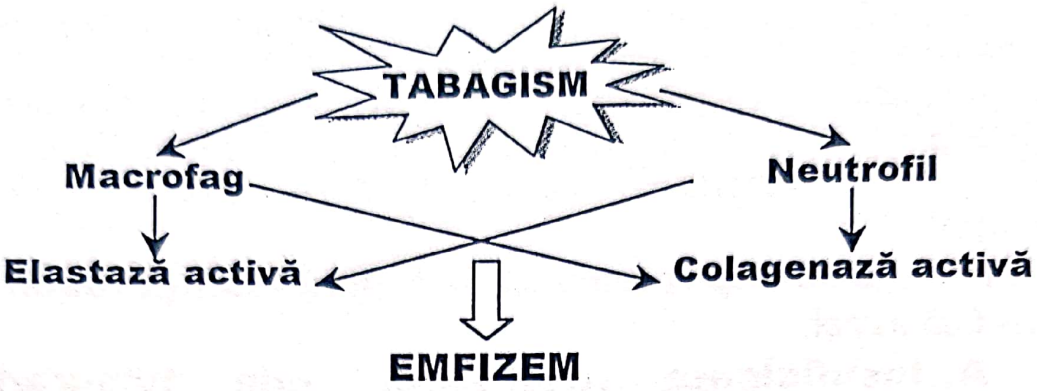


Fig. 1: Macrofagele alveolare şi polinuclearele neutrofile contribuie la agresionarea proteazică a structurilor pulmonare şi contribuie astfel la apariția emfizemului pulmonar. Cantitativ, macrofagele alveolare sunt mult mai numeroase în alveole (45 macrofage pentru un 1 neutrofil).

INSUFICIENȚA RESPIRATORIE

Afectarea gravă a funcției pulmonare, de cauze multiple poate duce la insuficiență respiratorie (IR) acută ce se poate instala brusc pe un plămân normal sau pe fondul unei IR cronice.

IR cronică se manifestă treptat şi este produsă prin leziuni pulmonare preexistente – evolutive.

Insuficiența respiratorie poate fi definită în termeni generali ca incapacitatea aparatului respirator de a satisface nevoile de oxigen ale organismului. În termeni fiziopatologici insuficiența respiratorie este definită ca anomalia presiunii gazelor (oxigen şi CO_2) din sângele arterial care rezultă dintr-o disfuncție respiratorie severă şi care are drept consecință *hipoxemia* (scăderea PaO_2 din sângele arterial) şi *hipercapnia* (creşterea $PaCO_2$) cu afectarea importantă a funcției organelor vitale. Sunt două forme de manisfestare:

❶ ***Insuficiență respiratorie de tip I*** atunci când PaO_2 este mai mică de 70 mm Hg şi $PaCO_2$ este normală (40 mm Hg) → **hipoxemie cu normocapnie** şi

❷ ***Insuficiență respiratorie de tip II*** atunci când PaO_2 este mai mică de 70 mm Hg şi $PaCO_2$ este mai mare de 50 mm Hg → **hipoxemie cu hipercapnie**.

Prin urmare, componenta definitorie a insuficienței respiratorii este hipoxemia care poate fi însoțită sau nu de hipercapnie.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiența respiratorie evoluează în două etape:

① *stadiul parțial compensat* (echilibrul gazelor respiratorii este menținut normal în repaus, dar este alterat în condiții de efort); este o insuficiență respiratorie de efort şi

② *stadiul decompensat* ce se caracterizează prin dereglarea homeostaziei gazelor respiratorii şi în condiții de repaus.

Insuficiența respiratorie reprezintă situația în care activitatea pulmonară nu mai este suficientă pentru a asigura arterializarea sângelui în mod satisfăcător, rezultând diferite grade de hipoxemie şi hipercapnie.

În funcție de etapa primitiv afectată, **insuficiența respiratorie** se clasifică astfel:

A. Insuficiența respiratorie prin tulburări ale aportului de oxigen
- hipoxia hipoxică şi
- hipoxia respiratorie (hipoxia hipoxemică);

B. Insuficiența respiratorie prin tulburări ale transportului de gaze în sânge
- hipoxia de transport;

C. Insuficiența respiratorie prin tulburarea procesului de utilizare a oxigenului de către țesuturi
- hipoxia histotoxică.

HIPOXIA HIPOXICĂ

Acest tip de hipoxie este consecința unui deficit de aport de oxigen de origine externă datorat scăderii presiunii parțiale a oxigenului din aerul atmosferic prin modificări cantitative şi/sau calitative ale compoziției aerului respirat. Scăderea presiunii parțiale a oxigenului în aerul alveolar poate fi consecința ascensiunilor (lente sau rapide) sau a înlocuirii parțiale a oxigenului cu un alt gaz (CO, CO_2), gaze industriale, de motoare.

Concentrația normală de CO_2 în aerul atmosferic este de 0,03 – 0,3 %. La concentrația de 10 – 12 % CO_2 (mină, submarin, încăperi închise ermetic) CO_2 devine toxic: blochează Hb şi deprimă SNC.

La altitudini de aproximativ 3000 m, presiunea O_2 din aerul alveolar scade la 60 mm Hg, provocând o insuficientă oxigenare a sângelui (hipoxemie secundară).

Scanned with OKEN Scanner

HIPOXIA RESPIRATORIE (HIPOXIA HIPOXEMICĂ)

Hipoxia hipoxemică se poate produce prin *hipoventilație alveolară, tulburarea raportului ventilație/perfuzie, alterararea difuziei gazelor şi contaminarea intrapulmonară a sîngelui arterial cu sânge venos.*

❶ **Hipoventilația alveolară** determină scăderea presiunii parțiale a O_2 şi creşterea $PaCO_2$ în alveolă; după echilibrarea gazelor de o parte şi alta a membranei alveolo – capilare, se ajunge la hipoxemie arterială şi la creşterea de $PaCO_2$ (hipercapnie).

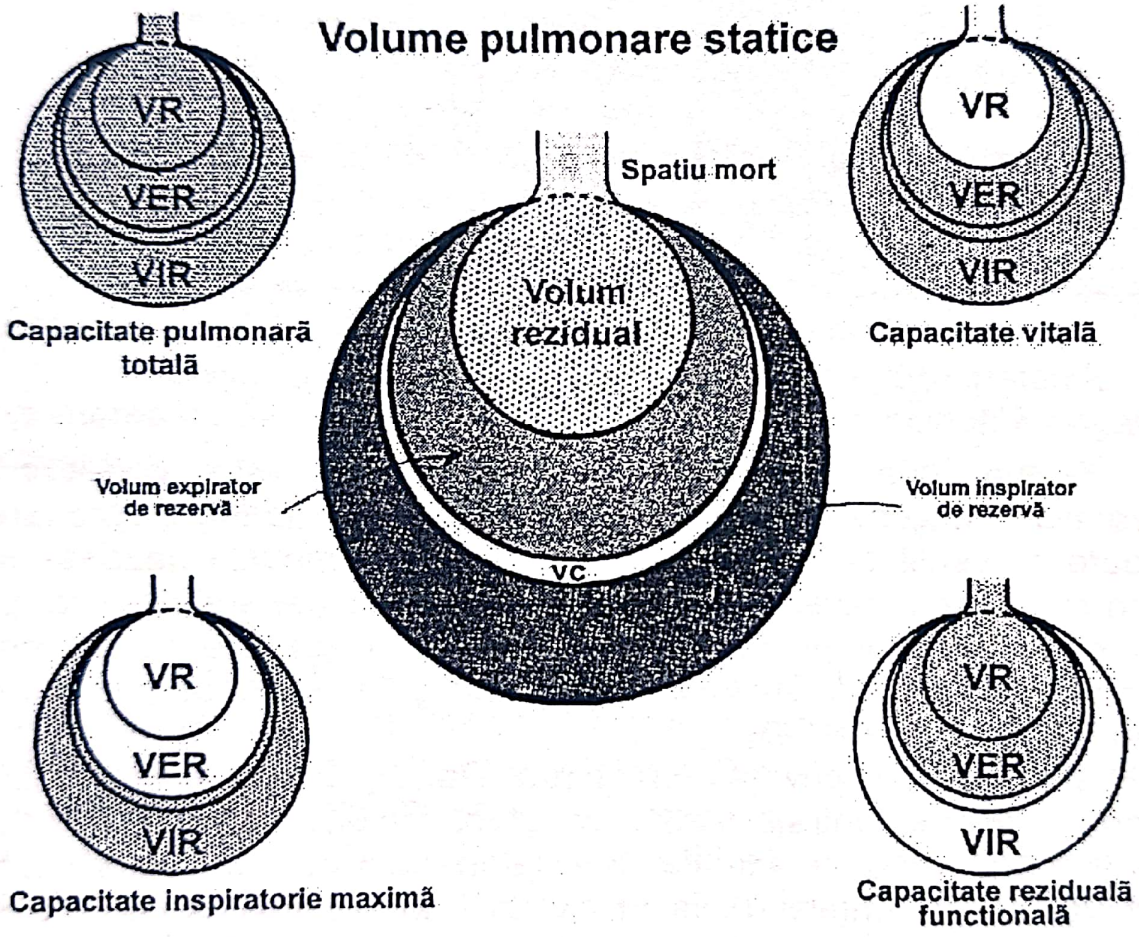


Fig.2: Reprezentarea grafică a volumelor pulmonare

Pentru aprecierea ventilației pulmonare şi depistarea tulburărilor ei trebuie să se ia în considerare următorii parametri (Fig.2):

- VC, CV,
- VIR, VER,
- VR, CRF, CPT;
- VEMS, Vmx (ventilația maximă).

Scanned with OKEN Scanner

Capacitatea vitală, VEMS – ul şi ventilaţia maximă constituie testele ventilatorii de rutină (Fig.3). Modificările acestor trei teste permit diferențierea tipurilor de disfuncție ventilatorie.

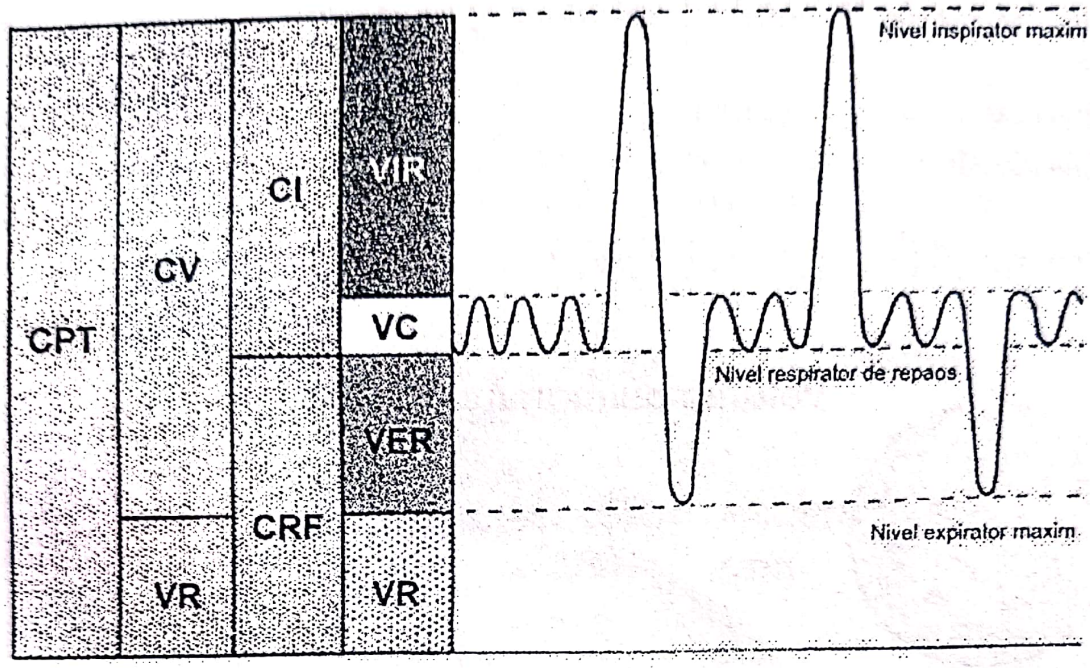


Fig.3: Aspectul unei spirograme normale

Forma cea mai gravă a sindromului este consecința hipoventilației majorității sau a totalității unităților funcționale pulmonare. Cu toate că ventilația alveolară este redusă, schimburile gazoase se mențin mult timp la nivelul necesar metabolismului general datorită, pe de o parte scăderii presiunii parțiale a O_2 în sângele venos prin creşterea cantității de O_2 cedat țesuturilor şi pe de altă parte prin eliminarea crescută de CO_2.

În ceea ce priveşte creşterea $PaCO_2$ această modificare determină, la concentrații înalte, un efect inhibitor asupra centrilor respiratori. În această situație activitatea centrilor respiratori este menținută de aferențele de la nivelul zonelor sino – carotidiene şi aortice, ca urmare a stimulării lor de scăderea PO_2 sanguin. Administrarea de O_2 în aceste condiții poate fi fatală, întrucât saturația în O_2 a sângelui arterial creşte la 100 % şi, astfel, se suprimă aferențele sino – carotidiene şi aortice şi, consecutiv, se accentuează hipoventilația alveolară şi acidoza respiratorie, ajungându-se la comă şi exitus. Corectarea hipoxemiei în acest stadiu evolutiv de insuficiență pulmonară devine o cauză agravantă a sindromului dacă nu este asociată cu asistarea mecanică sau electrică a ventilației.

Scanned with OKEN Scanner

În *disfuncțiile ventilatorii obstructive* se constată o scădere marcată a VEMS şi a debitului ventilator maxim, în timp ce capacitatea vitală este de cele mai multe ori normală sau puțin scăzută; de asemenea există o scădere a raportului VEMS x 100/CV, însoțită de creşterea VR şi a CRF, evidențiind o evacuare incompletă a aerului expirat. Dacă VR creşte marcat şi toracele este fixat în poziție inspiratorie, CV se reduce considerabil, deşi CPT se măreşte.

Tulburările de tip obstructiv au drept etiologie:

- inflamațiile căilor aeriene:
  - superioare: rinite acute sau cronice; laringo – traheite (viroze, infecții microbiene banale, difterie, vapori toxici: fosgen, iperită);
  - inferioare: bronşite, bronşiolite.
- obstacole mecanice prin: inhalare de corpi străini
  - la copii frecvent: monede, nasturi, fasole;
  - la adult: prin scăderea sensibilității mucoasei epiglotei sau prin paralizia epiglotei caracteristică unor afecțiuni neurologice, come, narcoză;
- compresiuni din exterior: adenoidite cronice, guşă plonjantă, tumori mediastinale, boala Hodgkin, anevrism de aortă;
- boala membranelor hialine caracterizată anatomic prin îngustarea canalelor şi alveolelor printr-o substanță acidofilă bogată în proteine.
- patologie mixtă (alergic – inflamatorie);
  - bronşită cronică;
  - astmul bronşic;
  - emfizemul pulmonar.

În această ultimă categorie fiziopatologică hipoventilația alveolară se datoreşte creşterii excesive a rezistențelor toraco – pulmonare şi a travaliului depus pentru a le învinge. Creşte în special rezistența la flux datorită îngustării lumenului bronşiolelor, ceea ce produce o turbulență crescută a curentului de aer şi o creştere considerabilă a consumului de O_2 al muşchilor respiratori. În efortul chiar de mică intensitate, aportul suplimentar de O_2 realizat prin creşterea ventilației este consumat în întregime de muşchii respiratori, în dauna celorlalte țesuturi în activitate, situație în care ventilația nu mai dă randament. Organismul se adaptează scăzând ventilația sub nivelul la care consumul de O_2 al muşchilor respiratori egalează aportul suplimentar şi astfel se realizează o economie de travaliu ventilator, dar şi hipoventilație alveolară, având ca efecte hipoxemia şi hipercapnia. Mai mult, hipercapnia se poate accentua şi prin CO_2 produs în cantități excesive datorită travaliului mărit al musculaturii respiratorii. Într-o fază

Scanned with OKEN Scanner

mai avansată, dificultățile de dinamică bronșică se evidențiază și în repaus.

În *disfuncțiile ventilatorii restrictive* elementul caracteristic este reducerea marcată a amplitudinii mișcărilor ventilatorii. VC scade uneori atât de mult încât ventilația se limitează la spațiul mort. Gradul restricției se apreciază prin variațiile raportului (CV reală / CV teoretică) x 100; între 60 – 80 % restricția este medie, iar sub 50 % restricția este severă. Numai scăderi foarte marcate ale CV (sub 50 %) duc la reduceri ale DRM și ale rezervelor ventilatorii, ceea ce limitează capacitatea de adaptare la efort. Fenomenele se datoresc cel mai frecvent scăderii distensibilității plămânilor, a complianței, în timp ce rezistența la flux a căilor aeriene este normală.

Etiologia disfuncțiilor ventilatorii restrictive poate fi:

- pulmonară (parenchim pulmonar, pleură);
- extrapulmonară - cauze nervos – centrale, boli neuromusculare, afecțiuni ale cutiei toracice

- Boli ale parenchimului pulmonar:
  - pneumonie, bronhopneumonie,
  - TBC pulmonar, micoze pulmonare,
  - silicoză și alte pneumoconioze, fibroză,
  - tumori pulmonare.
- Afecțiuni pleurale:
  - pleurită,
  - revărsate pleurale,
  - pahipleurită,
  - pneumotorax.
- Afecțiuni ale cutiei toracice:
  - fracturi costale, sternale,
  - cifoscolioze,
  - toracoplastii.
- Tulburări în conducerea neuromusculară a stimulului respirator și afecțiuni ale musculaturii respiratorii:
  - poliomielită, nevrită,
  - intoxicația cu nicotină,
  - miozită, miastenie.
- Alterări funcționale ale centrilor nervoși care coordonează respirația:
  - intoxicația cu barbiturice și opiacee,
  - anestezia generală,
  - leziuni cerebrale din cursul traumatismelor, trombozelor, tumorilor și hemoragiilor.

Scanned with OKEN Scanner

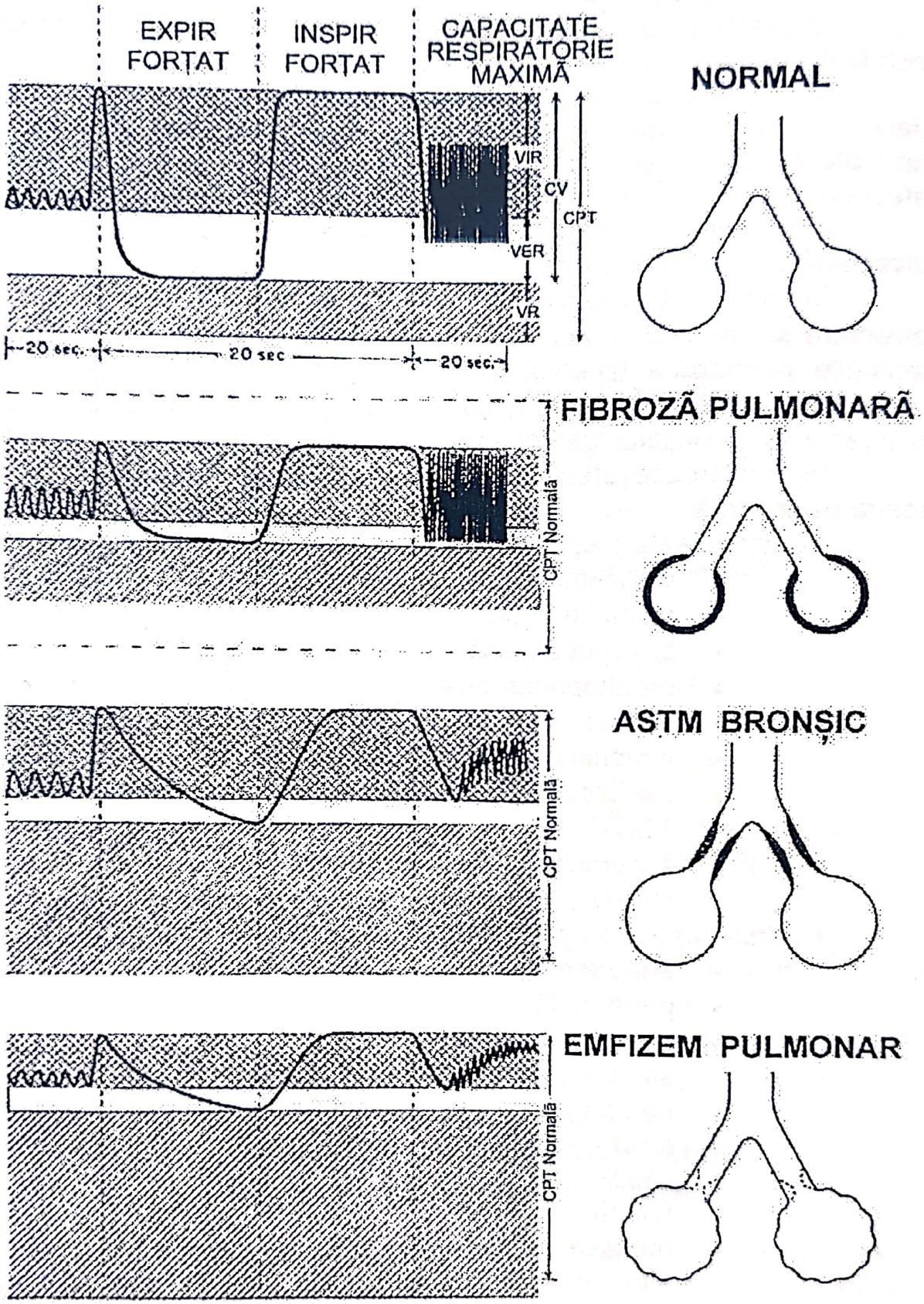


Fig. 4: Stări patologice caracterizate prin alterarea ventilației

Scanned with OKEN Scanner

❷ Tulburarea raportului ventilație/perfuzie

În menținerea constantă a raportului V/Q (ajustarea ventilației la perfuzie sau invers) intervin următoarele mecanisme:

- mecanismul alveolo - capilar (mecanismul Euler-Liljestrand) declanşat de scăderea PaO_2 în alveolele hipoventilate, ce induce arterioloconstricție şi scăderea fluxului sanguin la nivelul alveolelor afectate;
- bronhioloconstricția (declanşată de scăderea $PaCO_2$) din alveolele hipoperfuzate, tradusă prin scăderea ventilației alveolare.

În teritoriile pulmonare hipoventilate cu raport V/Q < 0,8, gazele alveolare şi arteriale se comportă astfel: $PaO_2\downarrow$, $PaCO_2\uparrow$, pe când în teritoriile pulmonare hiperventilate cu raport V/Q > 0,8, gazele se comportă astfel: $PaO_2\uparrow$, $PaCO_2\downarrow$. Deci sângele care părăseşte plămânul este constituit din fracțiuni mai bine sau mai puțin oxigenate.

În numeroase afecțiuni pulmonare afectarea V şi/sau Q este foarte neunifirmă.

Ventilația este preponderent tulburată în:

- emfizemul pulmonar,
- astmul bronşic,
- bronşita cronică,
- bronhopneumonie,
- silicoză,
- tumorile pulmonare,
- pahipleurita,
- TBC,
- supurațiile bronhopulmonare,
- fibroza pulmonară, paralizia diafragmului.

Perfuzia apare preponderent tulburată în:

- endarterită,
- panarterită,
- embolii pulmonare în care se produce stenozarea sau obstrucția vaselor pulmonare mici şi foarte mici,
- hemangiomul intrapulmonar în care se formează un scurt - circuit veno – arterial care şuntează teritoriul capilar,
- tumori,
- procese pulmonare fibrozante care prin compresiune sau retracție cicatricială îngustează arteriolele sau capilarele.

Scanned with OKEN Scanner

Când V alveolară nu este uniformă şi Q se adaptează modificându-se în acelaşi sens cu V, raportul V/Q se menține în limite normale (0,8). Dacă însă P nu se adaptează variațiilor locale ale Q vor apare teritorii cu un raport V/Q scăzut (< 0,8) alături de altele cu raportul V/Q mărit (> 0,8, de regulă > 1).

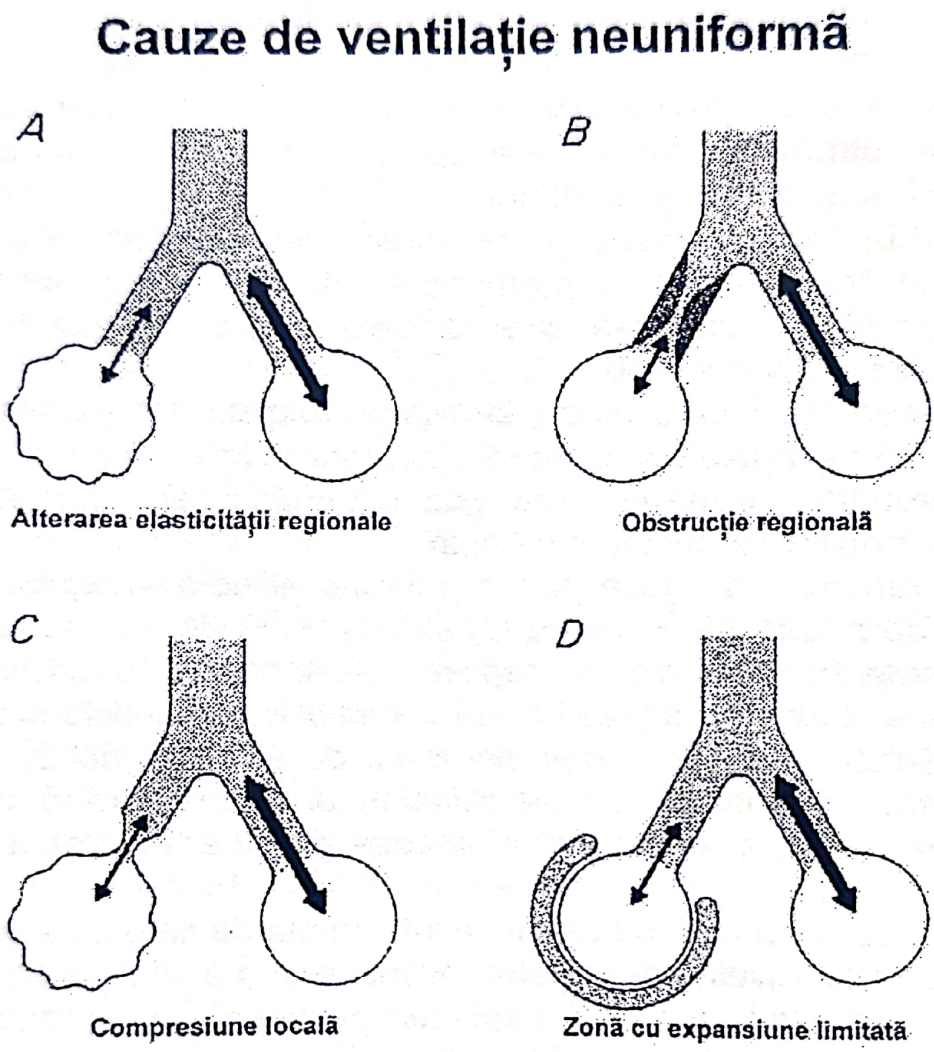


Fig.5: Etiopatogenia ventilației neuniforme

❸ Tulburările de difuzie la nivelul membranei alveolo – capilare

Transportul gazelor respiratorii între aerul alveolar şi plasma sanguină din capilarele pulmonare se face la nivelul membranei alveolo – capilare printr-un proces de difuziune care depinde de proprietățile fizico – chimice ale gazului, caracteristicile membranei alveolo –

Scanned with OKEN Scanner

capilare, mărimea gradientului de presiune de la nivelul membranei şi timpul de contact dintre aerul alveolar şi sângele capilar.

Moleculele de gaz în drumul lor din aerul alveolar la moleculad de Hb trebuie să străbată:

- pelicula de surfactant,
- celulele epiteliului alveolar,
- membrana bazală a epiteliului alveolar,
- membrana bazală endotelială,
- celulele endoteliale capilare,
- stratul de plasmă intracapilar,
- membrana eritrocitului.

Rata de difuziune este direct proporțională cu mărimea suprafeței "funcționale" a membranei alveolo – capilare şi invers proporțională cu lungimea căii pe care o străbate gazul din aerul alveolar la molecula de Hb.

Diferența medie dintre presiunile parțiale ale gazului în aerul alveolar şi în sângele din capilarele pulmonare (gradientul) influențează direct proporțional volumul de gaz care difuzează prin membrana alveolo – capilară în unitatea de timp.

Transferul de gaze prin membrana alveolo – capilară este un proces rapid, dar diferit pentru O_2 şi CO_2. Rata de transfer a acestuia prin membrana alveolo – capilară depinde de coeficientul de solubilitate al gazului în faza lichidă a membranei (coeficientul Bunsen).

Solubilitatea CO_2 este mai mare decât a O_2 (de 20,3 ori) aşa încât, dacă celelalte condiții ale transferului din membrană sunt egale, difuziunea O_2 este afectată mai precoce şi mai sever decât transferul CO_2.

Difuziunea este de asemeni influențată de timpul de circulație al eritrocitelor la nivelul capilarelor pulmonare. La individul normal, în repaus, eritrocitul străbate capilarul pulmonar în aproximativ 0,7 secunde, ceea ce reprezintă de 2 ori timpul necesar ca presiunea parțială a O_2 din sânge să ajungă la nivelul celei alveolare.

Insuficiența pulmonară este generată de modificările *calitative* sau/şi *cantitative* ale membranei alveolare, locul schimburilor gazoase.

Prima situație se întâlneşte în îngroşarea membranei alveolo – capilare cu alterări structurale ale acesteia:

- fibroze pulmonare,
- pneumonii interstițiale,
- boli de colagen,
- sarcoidioză,
- EPA.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările cantitative se referă la reducerea suprafeței de schimb gazos (reducerea patului capilar determină şi scăderea timpului de contact dintre aerul alveolar şi sângele capilar sub valoarea critică de 0,35 s), situații întâlnite în:

- pneumectomii,
- embolii pulmonare,
- emfizem,
- fibroze.

Scăderea PaO_2 determină hiperventilație cu scăderea $PaCO_2$ şi normalizarea presiunii alveolare a O_2 (PaO_2). Gradientul alveolo – capilar de O_2 este crescut (PaO_2 normală şi $PaCO_2$ scăzută), iar administrarea de O_2 pur ridică saturația în O_2 a Hb pentru că măreşte acest gradient.

Insuficiența respiratorie prin tulburare de difuzie (situația cea mai frecventă în clinică) se caracterizează prin scăderea PaO_2, dar cu $PaCO_2$ normală sau chiar uşor scăzută.

În anumite situații, îmbunătățirea ventilației teritoriilor afectate prin creşterea amplitudinei ventilatorii şi prin diminuarea spasmului musculaturii bronşice, se poate realiza ameliorarea sau chiar normalizarea saturației în O_2.

Hipoxemia din IP prin tulburări de difuziune se accentuează la efort deoarece timpul de contact dintre aerul alveolar şi sângele capilar, deja scăzut, se reduce progresiv; pe de altă parte este o hipoxie care dispare prin administrarea de O_2 şi nu se asociază cu hipercapnie. Ca urmare a reducerii patului vascular şi a vasoconstricției reflexe se instalează o hipertensiune arterială pulmonară şi în evoluție cord pulmonar cronic, stadii în care administrarea de O_2 nu mai modifică hipoxemia.

Această formă de IP este ilustrată cel mai bine de edemul pulmonar acut (EPA). Tulburările de difuziune secundare creşterii presiunii hidrostatice şi alterărilor calitative de la nivelul membranei alveolo – capilare determină invadarea bruscă a alveolelor pulmonare cu o cantitate de lichid seros, bogat în proteine şi hematii, care se interpune între aerul alveolar şi capilarele pulmonare. Consecințele acestei invadări sunt:

- incapacitatea oxigenării sângelui arterial,
- reducerea capacității de mişcare a plămânului,
- reflexul tahipneizant Hering – Breuer.

Tulburările de difuziune dețin un rol secundar în geneza insuficienței pulmonare, ele fiind aproape întotdeauna asociate şi subordonate inegalității raportului V/P.

Scanned with OKEN Scanner

Principalii factori (şi condiţiile de apariţie) ce pot modifica capacitatea de difuzie a gazelor la nivel pulmonar sunt prezentaţi în tabelul II.

Tabel II: Factorii ce afectează schimbul de gaze alveolo - capilar

Factori ce modifică difuzia	Exemple
Scăderea suprafeţei de difuzie (de schimb)	Boli pulmonare care evoluează cu distrugere de ţesut pulmonar (emfizem, bronşită cronică) sau care tulbură ventilaţia şi perfuzia.
Îngroşarea membranei alveolo - capilare	Boli pulmonare în care grosimea membranei bazale creşte: edem pulmonar, pneumonie, boli pulmonare interstiţiale.
Modificarea presiunii gazelor alveolare	La altitudine (PO_2 din aerul atmosferic este scăzută) sau în condiţiile în care PO_2 din aerul inspirat este crescută (după O_2 terapie).
Solubilitatea şi greutatea moleculară a gazelor	CO_2 mai solubil decât O_2 va difuza mai rapid prin membrana alveolo – capilară.
Scăderea timpului de contact dintre sânge şi faza gazoasă (sub 0,2 – 0,3 secunde)	În boli pulmonare (emfizem, embolie pulmonară) ce evoluează cu scăderea patului vascular, viteza de circulaţie a sângelui creşte în teritoriile vasculare indemne ceea ce conduce la scăderea timpului de contact între sânge şi alveolă (PO_2 ↓, iar PCO_2 poate fi normală fapt explicat prin coeficientul său înalt de difuzie).

❹ Insuficienţa respiratorie prin contaminare venoasă crescută a sângelui arterial

În mod normal se produce o contaminare venoasă a sângelui arterial de numai 1 – 2 % realizată prin trecerea sângelui venos neoxigenat din venele Thebesius şi o parte din sângele venelor bronşice direct în marea circulaţie (se varsă în atriul stâng). De aceea, saturaţia în O_2 a sângelui arterial pulmonar este de aproximativ 98 %. O contaminare venoasă mai mare de 2,5 % se produce prin dezvoltarea excesivă a unor şunturi arterio – venoase normale sau patologice.

În unele afecţiuni: pneumonie, atelectazie, infarct pulmonar, pneumotorax, teritorii pulmonare întinse nu mai sunt ventilate, dar îşi păstrează un timp perfuzia. În procese patologice care distrug o parte însemnată din parenchim: TBC pulmonar, silicoză, emfizem se deschid

Scanned with OKEN Scanner

o serie de anastomoze vasculare prin care circulă sângele din teritoriile pulmonare afectate.

Mai grave sunt anevrismele arterio – venoase pulmonare care pot şunta până la 60 % din debitul cardiac. Caracteristic pentru această formă de insuficiență pulmonară este faptul că prin hiperoxie, saturația cu O_2 a sângelui arterial nu se modifică.

HIPOXIA DE TRANSPORT

Hipoxia circulatorie sau de transport se datoreşte anemiei sau stazei.

Hipoxia anemică se datoreşte scăderii cantității de hemoglobină funcțională:

- fie prin reducerea cantității de Hb totală a sângelui circulant (anemii);
- fie prin alterarea Hb împiedicând combinarea sa cu O_2 (transformarea în carboxihemoglobină în intoxicația cu CO, în methemoglobină în intoxicația cu nitriți).

Hipoxia prin stază circulatorie

Stagnarea sau încetinirea circulației sanguine reduce cantitatea de oxihemoglobină destinată țesuturilor pe unitatea de timp (şoc, colaps). Scăderea presiunii O_2 în țesuturi permite acestora să preleve pentru fiecare gram de Hb o cantitate de O_2 superioară normalului. Desaturația Hb în sângele capilar venos creşte. Apare cianoza şi creşterea presiunii CO_2 în sângele venos, dar nu şi în cel arterial. Diferența a – v creşte. În acidoză (consecutivă stazei) scade afinitatea Hb pentru O_2.

HIPOXIA HISTOTOXICĂ

(IR prin tulburarea procesului de utilizare a O_2 de către țesuturi)

Se datoreşte incapacității țesuturilor de a utiliza O_2 din cauza deficitului sau inhibiției enzimelor respiratorii. Saturația în O_2 a sângelui arterial este normală. Saturația în O_2 a sângelui venos este crescută; nu există cianoză. Experimental, acest tip de hipoxie se produce prin intoxicație cu cianuri.

Hipotermia provoacă acelaşi fenomen (prin inhibiția fermenților) dacă fluxul sanguin este încetinit.

Tulburările de utilizare a O_2 la nivel tisular se reflectă în plasmă prin creşterea concentrației lactatului. Dar această creştere poate fi şi consecința metabolizării deficitare a lactatului de către ficat sau a eliminării scăzute prin rinichi. Cu această rezervă, măsurarea

Scanned with OKEN Scanner

concentrației lactatului în sânge este indicatorul unei diminuări (şoc, insuficiență cardiacă avansată) sau a incapacității țesuturilor de utilizare a O_2 (inhibiția fermenților celulari).

Insuficiența respiratorie (indiferent de mecanismul prin care se produce) se manifestă polimorf, dar constant apar: dispneea şi cianoza.

DISPNEEA

Dispneea presupune conştientizarea unui efort respirator, datorită nevoii crescute de O_2.

Respirația dispneică se traduce *subiectiv* prin senzația de sufocare, de lipsă de aer sau de apăsare, iar *obiectiv* prin tahipnee, cu mişcări respiratorii superficiale sau mai profunde (hiperpnee) sau chiar printr-o respirație cu ritm neregulat (Cheyne – Stokes).

Din punct de vedere etiopatogenic se pot distinge:

1. Dispnee organică - datorită tulburărilor aparatului respirator

Dispneea întâlnită în afecțiunile pulmonare se caracterizează prin mişcări respiratorii superficiale şi, eventual rapide, ca urmare a afectării diverselor componente ale aparatului respirator (parenchim, pleură, căi respiratorii); este intensificată de efortul fizic, dar aproape deloc de modificările poziției.

Dispneea apărută prin afectarea aparatului respirator poate fi:

- *inspiratorie* ce se datoreşte dificultății inspirului în stenozele sau ocluziile respiratorii până la intrarea aerului în alveole;
- *expiratorie* ce se datoreşte pierderii elasticității țesutului pulmonar (emfizem) sau constricției bronşiolare (astm). Cum expirul este un fenomen pasiv, mobilizarea muşchilor respiratori se face cu greutate şi astfel se generează senzația de efort, de dispnee.
- *mixtă* ce presupune atât tulburări inspiratorii cât şi expiratorii.

2. Dispneea cardiacă reprezintă un simptom capital în insuficiența cardiacă stângă. Cauza dispneei este rigiditatea pulmonară, secundară stazei care diminuă CV, tulbură difuziunea gazelor şi determină o hipoxie cu senzație subiectivă de lipsă de O_2.

În dispneea cardiacă *respirația* este:

- *superficială* deoarece datorită rigidității pulmonare alveolele nu sunt destinse suficient în cursul inspirului;
- *frecventă* pentru a face posibil prin acest mod de compensare un schimb gazos în limite suficiente.

Scanned with OKEN Scanner

Condițiile de apariție ale dispneei cardiace pot fi asemănătoare cu cele ale dispneei pulmonare. Spre deosebire de dispneea pulmonară, cea cardiacă se intensifică în decubit şi deseori în timpul nopții. În etiologia insuficienței cardiace pot fi implicate: hipertensiunea arterială, valvulopatiile, cardiopatia ischemică, miocardiopatia, iar dispneea este considerată a fi un semn foarte precoce. În originea gravității se pot enumera:

- dispneea de efort,
- ortopneea,
- dispneea paroxistică nocturnă,
- edemul pulmonar acut,
- respirația Cheyne – Stokes.

❶ *Dispneea de efort*. Importanța sa este legată de gradul insuficienței cardiace; ea este cuantificată în funcție de intensitatea efortului la care aceasta se manifestă (număr de wați efectuați, numărul de etaje sau de metri la care se manifestă), ținându-se cont de capacitatea fizică a pacientului legată de vârstă, dar mai ales evaluarea toleranței la efort prin raportare la starea anterioară. Uniformizarea evaluării gradului de jenă funcțională la efort se face prin utilizarea criteriilor de clasificare NYHA (New York Heart Association).

***Tabel III**: Clasificarea NYHA*

	Condițiile de apariție a dispneei
Stadiul I	Fără limitare a activității fizice
Stadiul II	Dispnee la eforturi intense, prestate în activitatea cotidiană
Stadiul III	Dispnee la eforturi uşoare, cu limitarea importantă a activității fizice
Stadiul IV	Dispnee la cel mai mic efort (pieptănare, bărbierit), eventual asociată cu dispneea de repaus

❷ *Ortopneea* este un tip de dispnee declanşată de poziția culcat (redusă prin ridicarea trunchiului sau de poziția şezândă) şi poate constitui prima manifestare a unei insuficiențe cardiace stângi.

❸ *Dispneea paroxistică nocturnă.*

Crizele de dispnee nu sunt exagerate de ortopnee şi mai puțin calmate de poziția şezândă sau de ortostatism. Edemul mucoasei bronşice poate fi la originea unui bronhospam asociat (ascultația

Scanned with OKEN Scanner

pulmonară relevă prezenţa ralurilor sibilante expiratorii, de unde şi denumirea de astm cardiac).

❹ *Edemul pulmonar acut*

Este un proces fiziopatologic de mare gravitate ce semnifică prezenţa edemului alveolar; debutează adesea în cursul nopţii, prin senzaţia unei presiuni toracice ce determină în câteva minute un tablou asfixic cu ortopnee şi polipnee intensă.

❺ *Respiraţia Cheyne – Stokes (Fig.6)*

Acest tip de respiraţie se caracterizează printr-o succesiune regulată de perioade de polipnee de tip crescendo – descrescendo şi de perioade de apnee care poate dura 1 minut. În timpul fazei de apnee, pacientul poate prezenta pierderea cunoştinţei, cianoză, presiune arterială scăzută şi puls scăzut. Acest tip de respiraţie este prezent în insuficienţa cardiacă severă, în particular la subiectul vârstnic, cu insuficienţă circulatorie cerebrală şi semnifică existenţa unui debit sanguin scăzut la nivelul centrilor respiratori; poate fi prezentă şi în cazul afectării trunchiului cerebral (metabolică: insuficienţa renală terminală sau organică - hemoragie cerebrală).

❻ *Dispneea din embolia pulmonară*

Tipic pentru acest fel de suferinţă este apariţia polipneei asociată unei dureri laterotoracice violente (asemănătoare unei lovituri de pumnal). Suferinţa poate evoca existenţa unei tromboze venoase periferice, o operaţie recentă sau o naştere recentă. Tabloul realizat poate fi cel al unei insuficienţe cardiace sau a unei forme de dispnee accentuată, cu jenă respiratorie moderată. În sângele arterial, gazele au valori patologice (hipoxemie cu hipercapnie). Alte tehnici de investigaţie pot preciza exact sediul suferinţei pulmonare (radiografia, scintigrafia de perfuzie, angiografia).

3. Dispneea metabolică este caracteristică stărilor de acidoză care determină o stimulare puternică a centrului respirator. Se manifestă clinic printr-o respiraţie profundă, amplă, uneori şi accelerată, de tip "Küssmaul" (Fig.6). Cel mai frecvent apare în coma diabetică, cetoacidozică şi insuficienţa renală avansată (stadiul uremic).

4. Dispneea neurogenă poate fi de natură psihogenă (sindrom Da Costa) ce apare în stări anxioase patente sau mascate, în care activitatea respiratorie este stimulată printr-o acţiune psihică directă. Sindromul Da Costa poate determina tetanie hiperventilatorie.

Scanned with OKEN Scanner

O altă formă este exclusiv cerebrală, apare numai în stările grave din tumori cerebrale, encefalite, cu aspect tip Biot (inspir, pauză, expir, pauză), care este semnul morții iminente, mai ales în faza terminală a meningitelor.

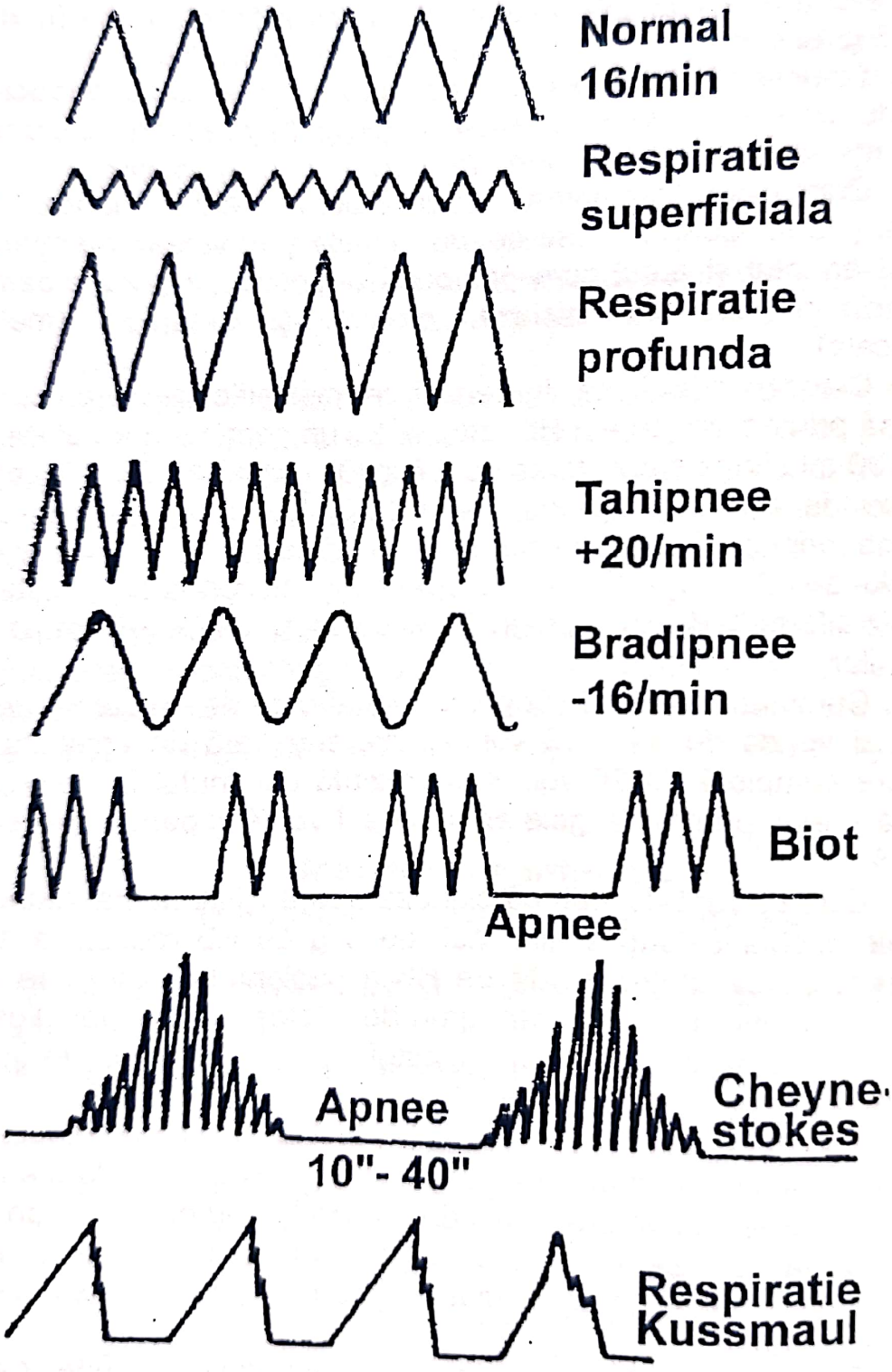


Fig.6: Tipuri de dispnee

Scanned with OKEN Scanner

CIANOZA

Cianoza (Kyanus, albastru) este cunoscută ca fiind coloraţia bleu – violacee a pielii şi a mucoaselor, în raport de prezenţa la nivelul capilarelor a unei cantităţi crescute de hemoglobină redusă (mai mare decât 5 g /dl sânge), sau a unei hemoglobine anormale.

Trebuie să deosebim cianoza propriu-zisă de pseudocianoză dată de coloraţia anormală a pielii însăşi (pigmentări, depuneri de substanţe străine organismului).

Orice pigmentare intensă poate fi confundată cu cianoza. Dintre substanţele exogene care se depun în piele şi mucoase menţionăm în special argintul şi aurul care provoacă arginoza (culoare albăstruie - cenuşie) şi respectiv crisiaza, precum şi arsenicul (melanoza arsenicală).

Cianoza adevărată, în sensul cel mai strict al cuvântului, este produsă printr-o creştere a Hb reduse. La un conţinut normal de Hb de 15 g/100 ml sânge capacitatea de a fixa O_2 este de 20 vol.%, ceea ce corespunde unei saturări cu O_2 100 %. În condiţii normale, după trecerea prin capilarele pulmonare, se găseşte o saturare cu O_2 a sângelui de 96 %, în timp ce saturarea sângelui venos cu O_2 este de 72 – 75 %; diferenţa de aproximativ 22 % corespunde O_2 eliberat la nivelul ţesuturilor.

Conţinutul în O_2 al sângelui arterial este de 19 vol %, iar cel al sângelui venos de 14 - 15 vol %; diferenţa faţă de capacitatea de saturare completă de 20 vol. % reprezintă conţinutul în hemoglobină redusă şi este pentru sângele arterial de 1 vol.% şi pentru cel venos de 6 vol. %.

Este un fapt dovedit că cianoza apare clinic numai atunci când sângele circulant conţine mai mult de 5 g de Hb redusă la 100 ml, indiferent de cantitatea totală de Hb a pacientului. Astfel se explică unele observaţii clinice, aparent greu de înţeles, de exemplu lipsa unei cianoze la bolnavii anemici şi aspectul cianotic deosebit de intens la policitemicii uşor decompensaţi.

În cazul unei anemii cu 10 g Hb la 100 ml sânge cianoza apare abia în cazul când mai mult de ½ din Hb se găseşte sub formă redusă. În cazul unei anemii foarte grave de 5 g Hb la 100 ml de sânge nu mai este posibilă cianoza. Pe de altă parte, în policitemie se întrunesc mai uşor condiţiile de formare a mai mult de 5 g Hb redusă necesare apariţiei cianozei.

În diferenţierea unei cianoze respiratorii de una cardiacă, Hegglin recomandă următoarele criterii:

Scanned with OKEN Scanner

- respirarea de O_2 pur timp de 5 – 10 min – va determina o diminuare sau chiar dispariția cianozei de cauză pulmonară. Foarte concludentă este proba respirării de O_2 preconizată de Rossier şi Wiesinger care presupune totuşi spirometrie şi un laborator dotat pentru analiza gazelor sanguine. În cazul când în sângele arterial se găseşte, prin determinarea conținutului în O_2 o saturare insuficientă, aceasta (dacă este de cauză pur pulmonară) poate fi îndepăratată prin respirarea de O_2 pur. Dacă saturarea insuficientă este consecința unui şunt intracardic sau a existenței de teritorii pulmonare care sunt irigate însă nu sunt ventilate, respirarea O_2 nu suprimă această saturare insuficientă.
- cianoza respiratorie se caracterizează prin extremități calde, în timp ce cianoza cardiacă se manifestă prin extremități reci.
- punerea în evidență a şunturilor cardiace (dreapta – stânga) se realizează prin măsurarea timpului de circulație şi mai ales prin compararea timpul de eter (mica circulație) cu timpul de decolin (marea circulație). O scurtare mare şi în special o apropiere a celor doi timpi pledează pentru un scurt-circuit dreapta – stânga în teritoriul inimii (în special tetralogia Fallot şi complexul Eisenmenger). În caz de şunt, eterul nu ajunge în plămâni, ci, prin deschiderea septală trece direct din ventriculul drept în cel stâng şi, de acolo. în circulația mare, în capilarele feței unde determină o durere vie. Durerea facială, care are o mare valoare pentru diagnostic, apare aproape imediat după injectarea eterului i.v.

Mecanisme principale implicate în producerea cianozei

După mecanismele care stau la baza producerii cianozei, se drescriu mai multe tipuri:

- cianoze centrale, de origine pulmonară care comportă o desaturare arterială în raport cu tulburarea hematozei pulmonare, fără şunt anatomic sau cu şunt dreapta – stânga (cardiopatii congenitale cianogene);
- cianoze periferice, care comportă o saturație arterială normală, dar cu tulburare de extracție a O2 la periferie (tulburările vasomotorii ale extremităților); în general, cianozele centrale se accentuează în timpul efortului fizic, în timp ce cianozele periferice sunt puțin influențate de acesta;

Scanned with OKEN Scanner

- cianoze prin hemoglobina anormală (methemoglobinemie, sulfhemoglobinemie), câştigată sau congenitală.

Fenomene asociate cianozei

Cianozele severe şi/sau prelungite se acompaniază de manifestări generale cum ar fi:

Dispneea de efort

Acest tip de dispnee este prezentă în efort, odată cu accentuarea cianozei (legată de creşterea nevoilor tisulare de oxigen) şi în cursul şuntului dreapta – stânga, la augmentarea şuntului (prin scăderea rezistenţelor arteriale periferice). Dispneea şi cianoza se pot accentua în timpul crizelor hipoxice, indicând un prognostic sever în cursul cardiopatiilor congenitale, tip tetralogie Fallot.

Poliglobulia este în raport cu creşterea activităţii eritropoiezei medulare (hipoxia renală determină creşterea sintezei şi eliberării de eritropoietină); ea poate atinge valori foarte înalte (>de 7 milioane globule roşii/mm^3 şi un hematocrit > de 80 %), fiind o reflectare fidelă a hipoxiei. Consecinţele sale fiziopatologice sunt favorabile, prin creşterea capacităţii de oxigenare a sângelui, mecanism compensator şi eficace. Astfel, pentru o saturaţie arterială de 60 % este necesar ca procentul de hemoglobină să fie de 18 g/dl sânge pentru a asigura o oxigenare tisulară normală. Consecinţele fiziopatologice defavorabile sunt legate de creşterea vâscozităţii sângelui, crescând astfel riscul de tromboză intravasculară.

Vâscozitatea sângelui variază cu hematocritul în mod exponenţial. Aceasta se dublează atunci când hematocritul creşte de la 50 la 70 %. Creşterea vâscozităţii sângelui determină şi o creştere a travaliului cardiac şi/sau o diminuare a debitului anihilând beneficiul de creştere a capacităţii oxiforetice, conducând la apariţia tulburărilor legate de poliglobulie (astenie, cefalee, iritabilitate, tulburări de cunoştinţă) necesitând o terapie de urgenţă.

Accidentele vasculare (în special cerebrale) pot apare frecvent în cursul cianozelor severe. Mecanismul lor relevă fie o tromboză intravasculară arterială, fie una venoasă. Ele survin în cursul poliglobuliilor severe, favorizate fiind de episoadele febrile şi de starea de deshidratare a subiectului. Riscul de apariţie a acestor tulburări este major, în cursul marilor cianoze din cardiopatiile congenitale ale copilului (tetralogia Fallot sau transpoziţia marilor vase).

Accidentele hemoragice sunt prezente la instalarea coagulopatiei intravasculare diseminate. Acestea pot fi latente şi reclamă o evaluare exactă a procesului de coagulare.

Scanned with OKEN Scanner

Hipocratismul digital (nedureros) poate fi pus în evidență la degetele de la mâini şi picioare. Este posibil ca hiperdezvoltarea tisulară distală a falangelor să fie în raport cu hiperplazia capilară şi cu creşterea fluxului sanguin în extremitățile distale.

Guta poate fi prezentă în cursul cianozelor cronice prin hiperproducerea şi hiperdistrucția celulelor sanguine (Vezi cap. Fiziopatologia metabolismului proteic din volumul "Compendiu de Fiziopatologie Generală").

HIPOXIA

Prin ***hipoxie*** se înțelege o insuficientă oxigenarea țesuturilor, iar ***anoxia*** desemnează absența oxigenării tisulare şi este considerată a fi o stare fiziopatologică întâlnită mai ales în condiții experimentale.

În condiții fiziologice, oxigenul ajuns la nivelul capilarelor va difuza pasiv spre celulele din țesut. În condiții de hipoxie însă, când PO_2 dintr-un țesut este scăzută, va avea loc şi o scădere a consumului local de oxigen ca o consecință a dezechilibrului dintre necesarul şi cantitatea de oxigen disponibilă la nivel tisular.

Consecințele hipoxiei la nivel celular şi tisular

La nivel celular oxigenul este utilizat la nivel mitocondrial, în scopul producerii de energie prin citocromoxidază sau citocromul a_3 din lanțul respirator. Acest ultim schimb depinde în ansamblu de reacțiile în lanț care le precede şi care sunt denumite aerobice (ciclul lui Krebs, lanțul respirator, beta – oxidarea acizilor graşi).

La scăderea oxigenului tisular, se declanşează mecanisme locale de adaptare (creşterea extracției de oxigen, a numărului de capilare deschise şi vasodilatație). La nivel celular, metabolismul respirator mitocondrial este primar afectat, în sensul unui blocaj al fosforilării oxidative astfel că energia produsă rămâne insuficientă pentru asigurarea resintezei de ATP. Rezervele de compuşi bogați în energie dispar rapid şi numeroase reacții enzimatice celulare sunt afectate, în special procesele de la nivelul membranelor celulare. Răspunsul celular implică creşterea glicogenolizei, mobilizarea glicogenului celular şi stimularea glicolizei anaerobe, cu acumularea de lactat şi de H^+. Acest nou echilibru metabolic poate reprezenta o adaptare la hipoxie fără alterări structurale profunde, iar restabilirea aportului de oxigen poate conduce la reversibilitatea acestor modificări. Modificările ce pot fi observate în acest stadiu sunt esențialmente biochimice şi constau în:

- creşterea activității fosforilazice;
- creşterea raportului lactat/piruvat;

Scanned with OKEN Scanner

- creşterea concentrației de H^+;
- diminuarea glicogenului celular;
- scăderea progresivă a rezervelor de ATP (mai ales).

Primele modificări morfologice celulare nu sunt observabile decât la microscopul electronic. Astfel, mitocondriile care sunt foarte sensibile la modificările de permeabilitate membranară se gonflează (sweeling) şi îşi pierd crestele, iar modificările citoplasmatice includ: tumefierea, aspectul granular sau steatoza micro – vacuolară.

Dintre reacțiile enzimatice care sunt perturbate se pot enumera: diminuarea enzimelor mitocondriale ale ciclului Krebs şi din lanțul transportorilor. Pierderea controlului permeabilității membranare se acompaniază de o scurgere masivă în spațiul extracelular a macromoleculelor, în particular de proteinenzime, a căror prezență se va putea constata la suprafața celulei (lacticdehidrogenaza – LDH, creatinfosfokinaza – CPK, glutamo – oxalacetic transaminaza – GOT). În această fază se instalează leziunile definitive ale diverşilor constituenți celulari, rezultând în final moartea celulei; leziunile pot fi observate la microscopul optic.

Sensibilitatea la hipoxie a diferitelor populații neuronale este extrem de variabilă. Astfel, celulele corticale pot fi distruse după cca 6 minute de hopoxie, în timp ce celulele din nucleii (cenuşii) centrali, tolerează hipoxia până la 30 minute. Celulele miocardice mor după 30 – 40 minute de anoxie. Alte sisteme celulare au o toleranță şi mai ridicată la hipoxie, dar această toleranță este dependentă de gradul hipoxiei (de PO_2 tisular).

Fenomene de adaptare la hipoxie

Reacții respiratorii – hiperpnee. Datorită hipoxemiei se excită zonele chemosensibile ale sinusului carotidian şi crosei aortice. În aceste cazuri nu se produce hipercapnie.

Reacții cardio – vasculare:

- tahicardie cu creşterea debitului cardiac;
- HTA cu creşterea vitezei de circulație a sângelui;
- modificări ale rezistenței vasculare:
  - cerebrale,
  - miocardice,
  - pulmonare cu redistribuția sanguină.

Reacții sanguine: poliglobulie discretă în hipoxia acută şi netă în cea cronică. Concomitent are loc devierea la stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei asociată cu creşterea indicelui de utilizare a O_2 la nivelul țesuturilor.

Scanned with OKEN Scanner

Numai după depăşirea acestor mecanisme de compensare se instalează fenomenele manifeste ale insuficienţei de O_2. În hipoxie, datorită scăderii PO_2 la nivel tisular, are loc reducerea sintezei de ATP, acumularea de produşi ai metabolismului anaerob (acid lactic) cu scăderea pH – ului, edem şi tulburări ale funcţionalităţii celulare. Rezistenţa la hipoxie variază de la un ţesut la altul.

Anomaliile dependente de lipsa de O_2 se manifestă clinic prin diverse tulburări la nivelul diferitelor organe.

Manifestări nervoase

SNC este cel mai sensibil la hipoxie, consumul său de O_2 fiind de aproximativ 3 ml/100g/min, ceea ce reprezintă 20 % din consumul bazal de O_2. Lipsa de O_2 determină rapid tulburări ale funcţiilor cerebrale:

- reacţii psihice:
  - somnolenţă,
  - iritabilitate;
- tulburări vizuale precoce;
- tulburări auditive mai tardive;
- pierderea conştienţei survine la o saturare cu $O_2 < 50$ %.

Manifestări miocardice

Consumul bazal de O_2 al inimii este de aproximativ 10 ml/100g/min, ceea ce reprezintă 15 % din consumul de O_2. Hipoxia miocardică cronică poate produce alterări structurale severe, inclusiv dilatarea, hipertrofia şi fibroza care pot limita şi mai mult aprovizionarea cu O_2. Clinic apar manifestări de angină pectorală.

Manifestări renale

Consumul de O_2 este în medie de 6 ml/100g/min (8 % din consumul bazal). În condiţiile tulburării aportului de O_2 rezultă ischemia renală acută care determină anomalii funcţionale şi structurale caracteristice insuficienţei renale acute. Clinic apare oligurie, atribuită vasoconstricţiei renale.

Manifestări digestive

Ficatul are dublă aprovizionare cu sânge: majoritatea parenchimului hepatic se aprovizionează din vena portă cu sânge având o presiune parţială a O_2 relativ scăzută. Celulele periferice ale lobului hepatic primesc sânge înaintea celulelor din centru şi ca urmare, celulele centrolobulare primesc chiar în condiţii normale o cantitate minimă de O_2. Deci în condiţiile scăderii aprovizionării ficatului cu O_2 se va produce necroză şi fibroză centrolobulară. Bolnavul prezintă inapetenţă cu scăderea secreţiilor digestive, hiperglicemie.

Scanned with OKEN Scanner

CÂTEVA DINTRE AFECȚIUNILE PULMONARE MAI FRECVENTE ÎN CLINICĂ

Pentru a exemplifica mecanismele de producere ale insuficienței pulmonare, precum şi intricarea tulburărilor de ventilație, difuziune şi perfuzie, prezentăm în continuare fiziopatologia edemului pulmonar acut, astmului bronşic, emfizemului pulmonar şi a pneumotoraxului.

EDEMUL PULMONAR ACUT

Edemul pulmonar acut (EPA) presupune trecerea de apă, săruri minerale şi proteine din capilarele pulmonare în spațiul extravascular pulmonar. EPA hemodinamic este o formă paroxistică de dispnee severă datorită acumulării excesive de lichid interstițial şi pătrunderii sale în alveole, printr-o afecțiune care produce o presiune capilară pulmonară (PCP) excesivă. Creşterea PCP determină creşterea filtratului capilar, care se acumulează inițial interstițial şi apoi şi intraalveolar.

Normal, la un individ aflat în repaus şi culcat, presiunea hidrostatică în capilarele pulmonare este între 7-12 mmHg. Dacă presiunea hidrostatică (P_H) depăşeşte presiunea coloid-osmotică (P_{CO}) care este de 20-25 mmHg, la valori de peste 30 mmHg se produce transsudarea de lichid din capilar în spațiul interstițial şi alveolele pulmonare. Se produce astfel o situație favorabilă instalării edemului pulmonar interstițial şi intraalveolar.

Etiologia EPA (după Gherasim, 1996):

1. Presiune capilară excesivă:
   - Hipertensiune venoasă:
   - Insuficiența ventriculară stângă (IVS)
   - Stenoza mitrală (SM);
   - Cardiomiopatii şi miocardite;
   - Mixomul atriului stâng;
   - Tromboză venoasă pulmonară.
   - Hipoxie;
   - Creşterea volumului plasmatic;
   - Altitudine.
   - Hipertensiune arterială pulmonară acută:
   - Trombembolismul pulmonar;
2. Scăderea presiunii coloid osmotice a plasmei:
   - Sindrom nefrotic;

Scanned with OKEN Scanner

- Insuficiența hepatică;
- Malabsorbție și malnutriție.
- Tulburări ale permeabilității capilare:

3. Tulburări umorale prin:
   - catecolamine
   - histamină
   - bradikinină
   - serotonină
4. Răspunsuri imune și inflamatorii (ce cresc permeabilitatea membranei alveolo-pulmonare) în
   - traumatisme severe
   - septicemii
   - șoc hipovolemic
   - CID,
   - bronhopneumonii.
5. Acțiune chimică directă:
   - hipoxie
   - administrare excesivă de O_2
   - substanțe chimice (NH_4, SO_2)
6. Insuficiența drenajului limfatic:
   - Obstrucție mediastinală;
   - Carcinomatoză pulmonară.

Condițiile etiologice de la punctul 1 realizează EPA hemodinamic. Condițiile etiologice de la punctul 3 realizează o formă de EPA noncardiogen numită sindromul de detresă respiratorie a adultului (Adult Respiratory Distress Syndrome-ARDS).

ARDS reprezintă o reacție nespecifică a plămânului la o varietate de factori etiologici care pot determina leziuni pulmonare în mod direct sau indirect fiind însoțită de hipoxemie severă. Multe din cauzele care determină apariția ARDS (pneumonii bacteriene sau virale generalizate, aspirarea de conținut gastric, traumatisme toracice, by-pass cardiopulmonar, pancreatita acută hemoragică) sunt asociate cu șoc circulator și, din această cauză, sindromul poartă numele și de „plămân de șoc".

Patogenia EPA

În stenoza mitrală și insuficiența ventriculară stângă se produce creșterea presiunii în atriul stâng care va determina creșterea presiunii în venele pulmonare și ulterior creșterea presiunii în capilarele pulmonare, conducând la creșterea capacității de dilatare a capilarelor.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă capacitatea de dilatare este depăşită de 3 ori, extravazarea se asociază cu modificări de permeabilitate.

La copii, drenajul limfatic este bun şi de aceea nu se produce EPA. La adult, dacă drenajul limfatic este deficitar apar condițiile de producere a EPA (mai ales la bătrâni).

În infecțiile pulmonare şi extrapulmonare are loc creşterea marcată a presiunii arteriale pulmonare care va determina, pe de o parte hipertensiune pulmonară care accentuează transsudarea şi, pe de altă parte, creşterea permeabilității membranei alveolo-capilare prin factori vasoactivi care acționează local şi însoțesc inflamația.

Trombozele din sectorul venos pulmonar – apărute prin stază în teritoriul respectiv – intensifică circulația din teritoriul pulmonar permeabil din jur, determinând creşterea presiunii intravasculare, respectiv hipertensiune pulmonară. Tromboza provoacă stenoză pulmonară care produce edem pulmonar prin supraperfuzie la bolnavii care au deja un edem pulmonar cronic.

La altitudine, hipoxia duce la creşterea presiunii în sectorul arterial pulmonar producând edemul pulmonar de mare altitudine. Acesta apare mai frecvent la cardiaci care au deja o circulație pulmonară încărcată, dacă sunt supuşi hipoxiei de altitudine.

Afecțiunile cerebrale şi traumatismele craniene produc tulburări circulatorii însoțite de tulburări de metabolism prin creşterea concentrației ionilor de H^+ în condiții de hipoxie. Ca urmare apare o acidoză severă responsabilă de crize de dispnee cu instalarea EPA.

Etape în apariția EPA

Creşterea semnificativă şi rapidă a P_H în capilarul pulmonar determină creşterea filtratului. Vasele limfatice se dilată, iar fluxul limfei creşte de 10 ori față de cel normal. Când capacitatea maximă de transport a vaselor limfatice este depăşită, lichidul extravazat începe să se acumuleze în interstițiul pulmonar lax şi apare edemul interstițial (etapa 1). Acesta se caracterizează prin dispnee cu ortopnee şi apariția de raluri umede la bazele pulmonare care urcă „în ploaie" de la baze la vârf.

În momentul în care acestea depăşesc ½ din pulmon se instalează edemul alveolar (etapa a II-a). El se produce atunci când lichidul din interstițiul dens pătrunde în alveole, unde dislocă aerul şi sustrage o parte sau toată suprafața de schimb alveolar de la hematoză. Edemul alveolar se produce de obicei când P_H din capilarul pulmonar depăşeşte P_{co} (25-28 mmHg). Lichidul extravazat este inițial sărac în proteine. Efectele gravitației determină formarea inițială a edemului la baze, unde P_H este mai mare. Când P_H intracapilară este

Scanned with OKEN Scanner

ridicată (35-40 mmHg), prin membrana bazală trec prin efracție atât proteine cât şi elementele celulare ale sângelui, care pot pătrunde în alveole şi pot apărea în expectorația bolnavului. Pacientul are raluri accentuate şi se înecă în propriile secreții.

Edemul traheal (etapa a III-a). Prezența lichidului în alveole declanşează reflexul de tuse şi reprezintă cauza ralurilor umede. Creşterea cantității de Hb desaturată provoacă cianoza. Tulburările respiratorii şi gazometrice produc o stimulare simpatică responsabilă de creşterea inotropismului cu tahicardie şi hipertensiune arterială de la debut, pe de o parte, şi sudorație profuză pe de altă parte.

Episoadele de EPA se produc mai frecvent în cursul nopții (mai ales la cardiaci) deoarece:

- În timpul nopții are loc o acumulare de acid carbonic peste normal chiar la individul sănătos. Fenomenul se datorează scăderii nocturne a excitabilității centrilor respiratori. În insuficiența cardiacă la această aciditate fiziologică se adaugă şi cea patologică ceea ce duce la apariția dispneei;
- În timpul zilei, centrul respirator se află sub influența coordonatoare a centrilor corticali care îl excită şi îl frenează după nevoi. În felul acesta orice acumulare de acizi duce la accelerarea respirației şi la îndepărtarea excesului.
- În timpul nopții, toate funcțiile circulatorii sunt diminuate: pulsul este mai rar, TA scăzută, irigația centrilor nervoşi scăzută. Toți aceşti factori acționează simultan şi în momentul în care centrii sunt sensibilizați prin creşterea marcată a acidului carbonic, se declanşează dispneea, respectiv criza de EPA;
- Creşterea tonusului parasimpatic în timpul nopții ar explica şi apariția nocturnă a crizelor de astm bronşic, colică hepatică, toate stările de spasm şi tenesme.

Administrarea de morfină în tratamentul EPA are efecte benefice deoarece:

- scade excitabilitatea centrilor nervoşi (argument cu care Scherf susține teoria neurogenă a patogeniei EPA) şi astfel ameliorează dispneea;
- ameliorează forța de contracție a miocardului, având efect inotrop pozitiv;
- creşte volumul vaselor de capacitanță în sectorul venos sistemic şi reduce staza venoasă.

Scanned with OKEN Scanner

ASTMUL BRONȘIC

Definiție: Obstrucția generalizată a căilor aeriene, cu etiologie multiplă, foarte variată ca durată și intensitate, care apare la persoanele cu hiperreactivitate bronșică (HRB) și se caracterizează clinic prin accese paroxistice de dispnee, tuse cu wheezing fiind reversibilă spontan sau sub tratament.

Datele obținute prin lavaj bronho-alveolar și biopsie au condus la ideea că astmul bronșic (AB) este o boală inflamatorie cronică, „o bronșită eozinofilică descuamativă".

La persoanele susceptibile, această inflamație produce obstrucția difuză a căilor aeriene frecvent reversibilă spontan sau sub tratament și determină o HRB la o varietate de stimuli (HRB specifică și nespecifică). Celulele inflamatorii sunt prezente în lumenul bronșic, stratul epitelial și submucos al peretelui bronșic.

Patogeneză

În patogenia AB se descriu mecanisme imunologice și mecanisme neurogene.

I. *Mecanisme imunologice.* Se consideră că în AB există o *componentă alergică* prezentă la peste 55% din pacienții astmatici și că majoritatea alergenilor sunt *aeroalergeni.* Aceștia produc o hipersensibilizare la persoanele atopice, după o expunere îndelungată și abundentă la agenții etiologici. Odată sensibilizarea realizată, o minimă expunere la agentul sensibilizant poate provoca exacerbarea bolii.

Clasificarea agenților etiologici:

1. *Respiratori*:
   - polenul plantelor (de graminee, tei, salcâm)
   - praful de casă
   - produse animale (păr, pene)
   - făina de grâu
   - sporii de mucegaiuri sau fungi
   - uleiuri eterice (chimicale volatile)
   - gaze de eșapament
   - lacuri și vopsele.
2. *Alimentari*:
   - alergene de origine animală (pește, ouă de rață, moluște)
   - vegetală (roșii, vinete, căpșuni, fragi)
   - aditivi alimentari (benzoat, metabisulfit de Na și K, antioxidanți, coloranți)
3. *Medicamente*: aspirina

Scanned with OKEN Scanner

4. *Alergeni de contact* percutan: cosmeticele.

După clasificarea lui Rackemann, AB poate fi:

➤ AB extrinsec (alergic) în care rolul declanşator revine alergenilor exogeni;

➤ AB intrinsec (nealergic) în care cauza este endogenă: infecții aeriene superioare bacteriene sau virale, medicamente (indometacin, aspirină), prin hiperventilație (efort) sau factori psihologici (anxietate).

Absorbția de antigene (alergeni) la nivelul mucoasei căilor aeriene face ca acestea să vină în contact cu macrofagele (Mf) de la suprafața mucoasei sau din ganglionii regionali. Antigenele (Ag) sunt „procesate" de Mf, care stimulează L_B şi plasmocitele să producă IgE antigen specifice.

Cantitatea de IgE produsă depinde de:

- factorii genetici (atopia);
- controlul L_T helper şi supresor;
- doza de antigen.

Bazofilele, mastocitele, macrofagele, eozinofilele, plachetele şi limfocitele au receptori de suprafață pentru IgE.

În producerea AB, rolul major îl dețin *mastocitele* şi *bazofilele*. IgE se ataşează pe suprafața mastocitelor prin componenta Fc (cristalizabilă), lăsând componenta Fab liberă. Când se produce un al doilea contact cu acelaşi Ag se declanşează cascada mediatorilor secunzi:

- activarea adenilciclazei mediază transformarea ATP în AMPc;
- activarea fosfolipazei C intervine în producerea de DAG, IP_3 (inositol-trifosfat). IP_3 contribuie la influxul Ca^{++} intracitosolic. Acesta interacționează cu calmodulina şi activează proteinele endocelulare conducând la degranularea mastocitelor şi bazofilelor, cu eliberarea mediatorilor din aceste celule.

Aceşti mediatori pot fi: *preformați*:

- histamina
- triptaza
- factorul chemotactic pentru eozinofile (ECF-A)
- factorul chemotactic pentru neutrofile (NCF)
- unele citochine

neoformați:

- derivați din metabolismul acidului arahidonic. Acesta este metabolizat pe doua căi: calea lipooxigenazei şi calea ciclooxigenazei.

Scanned with OKEN Scanner

① *Calea lipooxigenazei*: conduce la formarea de acid hidroxieicosatetranoic (HETE) şi de leucotriene (LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4). HETE şi LTB_4 au efecte intens chemotactice.

LTC_4, LTD_4 şi LTE_4 sunt constituienţi ai substanţei slab reactive a anafilaxiei (SRS-A) şi au efecte bronhoconstrictoare.

② *Calea ciclooxigenazei:* conduce la formarea de prostaglandine (PG), prostaciclină, TxA_2 şi PAF.

PGD_2, PGF_2 şi TxA_2 au efecte bronhoconstrictoare.

PGE_2 au efecte bronhodilatatoare.

PG în general au şi acţiuni circulatorii, creşterea secreţiei de mucus şi chemotaxis.

Reacţia de hipersensibilitate de tip I caracteristică AB se desfăşoară în două etape:

1. ***Reacţia alergică imediată*** începe odată cu activarea Mf şi bazofilelor şi eliberarea de mediatori (histamină, produşi ai acidului arahidonic). Consecinţa acesteia este bronhospasmul, creşterea permeabilităţii capilare, edemul inflamator nespecific şi chemotaxisul imediat pentru PMN şi eozinofile.

Acest tip de reacţie este inhibat de beta-simpatomimetice (miofilin, eufilin) şi de stabilizatori ai membranei mastocitare (cromoglicat disodic).

2. ***Reacţia alergică tardivă (întârziată)*** apare la 4-6 ore, ca rezultat al eliberării de substanţe chemotactice pentru eozinofile, PMN, limfocite, macrofage şi plachete. Aceasta reprezintă o fază infiltrativă (inflamatorie) rezultat al mediatorilor chemotactici şi a efectorilor celulari secundari. Consecinţa sa este inflamaţia bronşică specifică (Fig.7) care amplifică bronhospasmul, măreşte secreţia de mucus şi creşte reactivitatea bronşică. Reacţia alergică tardivă este inhibată de corticosteroizi care previn sau reduc HRB, dar nu au acţiune directă pe mastocite.

Rolul alterărilor epiteliale în timpul accesului de AB

Alterările epiteliale sunt produse de:

1 – proteinele bazice (PBM) derivate din eozinofile;

2 – radicalii liberi de O_2;

3 – edemul submucos.

➤ Proteinele bazice sau cationice majore (PBM sau PCM) declanşează creşterea permeabilităţii epiteliului bronşic prin alterarea joncţiunilor intracelulare şi Ag au un acces mai uşor.

➤ Epiteliul are rol protector; celulele epiteliale conţin enzime care degradează mediatorii inflama'iei. Astfel ele eliberează un factor relaxant EpDRF (Epithelial Derived Relaxant Factor) cu efect bronhodilatator.

Scanned with OKEN Scanner

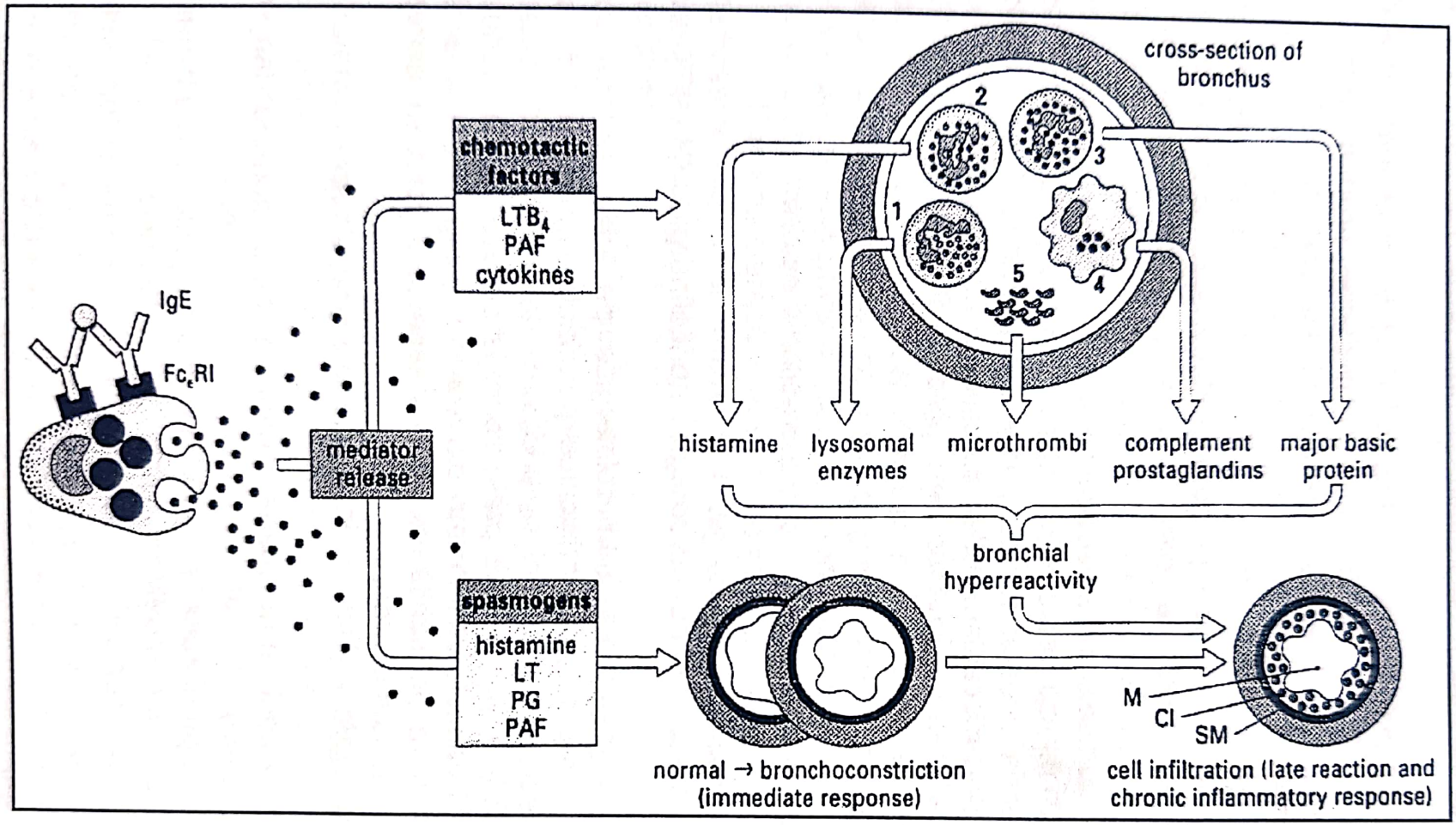


***Fig.7. Răspunsul inflmator în AB**: mastocitele activate eliberează factori chemotactici şi spasmogeni. 1.bazofil, 2.eozinofil, 3. macrofag, 4. trombocit (plachetă), CI = infiltrat celular. Hipersecreția de mucus (M = mucus), hipertrofia musculaturii netede bronşice (SM = musculatura netedă) şi infiltratul celular în asociere cu hiperreactivitatea bronşică generează astmul subacut şi cronic. După Ivan Roitt: IMMUNOLOGY, third edition 1993, pg.19.17.*

Scanned with OKEN Scanner

➤ Alterările epiteliale expun terminațiile nervoase libere subepiteliale la factori fizici, chimici şi prin reflex de axon produc bronhospasm.

➤ Celulele epiteliale lezate produc mediatori chimici proinflamatori (LTB_4, 5-HETE). Aceşti mediatori produc recrutare celulară secundară, care măreşte răspunsul inflamator.

În *faza cronică de evoluție*, se instalează hipertrofia musculaturii netede bronşice precum şi depunerea de colagen sub epiteliul bronşic, ceea ce determină micşorarea (ireversibilă) a lumenului.

II. *Mecanismele neurale* se referă la intervenția stimulilor nonimunologici: infecții virale, efort, stres psihoemoțional, inhalare de iritanți. Intervenția acestor factori poate determina apariția crizei de astm bronşic prin mecanism reflex condiționat (la atingerea unei flori sintetice, la vederea unui tablou ce reprezintă floarea care a produs sensibilizarea individului sau la vederea unui autovehicul ce produce gaze de eşapament, la cinematograf, persoanei alergice la gaze toxice).

Sistemul nervos autonom implică 3 componente cu rol în controlul tonusului căilor aeriene şi a secrețiilor acestora:

1. sistemul colinergic
2. sistemul adrenergic
3. sistemul nonadrenergic noncolinergic (NANC) sau peptidergic.

1. *Sistemul colinergic*. Efectele colinergice pe căile aeriene sunt mediate prin receptorii muscarinici de pe celulele țintă. În AB sunt importanți receptorii muscarinici M_2 şi M_3 care determină pe de o parte bronhoconstricția şi pe de altă parte secreția de mucus din glandele submucoase şi celulele caliciforme din epiteliu. Exagerarea reflexelor colinergice ar fi responsabilă de HRB nespecifică, atât în accesul astmatic, cât şi în astmul cronic.

2. *Sistemul adrenergic.* Receptorii adrenergici sunt distribuiți variabil în plămân:

- α-receptorii sunt foarte puțini în căile aeriene largi şi bronşiole;
- β_2-receptorii sunt în număr mare pe muşchiul neted bronşic, mastocite, glandele bronşice, celulele epiteliale.

Stimularea receptorilor α adrenergici produce bronhoconstricție.

Stimularea receptorilor β_2-adrenergici produce bronhodilatație prin stimularea adenilatciclazei care intervine în transformarea ATP în AMPc şi prin stimularea proteinkinazelor celulare determină relaxarea muşchiului neted bronşic.

Scanned with OKEN Scanner

Plecând de la lacunele diverselor teorii şi aducând în sprijin fapte noi A. Szentivany a formulat „Teoria β-adrenergică a anomaliei atopice din AB." Szentivany consideră că receptorul β-adrenergic este adenilatciclaza, o glicoproteină localizată în membrana celulară.

Blocarea sau funcţionarea scăzută a β-receptorilor printr-un defect primar sau prin scăderea densităţii lor duce la o marcată creştere a HRB. Este vorba despre creşterea iritabilităţii căilor aeriene prin răspunsul redus al receptorilor β-adrenergici, teorie denumită de Szentivany a *blocadei β-adrenergice*.

În stările atopice, mediatorii chimici sunt eliberaţi din mastocite. AMPc inhibă eliberarea de histamină şi alţi mediatori induşi imunologic; concentraţiile scăzute de AMPc ca în β-blocadă sau deficienţe de adenilatciclază, cresc eliberarea de mediatori şi vor duce la apariţia simptomelor de AB.

Terapeutic se urmăreşte activarea adenilatciclazei prin stimularea receptorilor β, acţiune intensificată de corticosteroizi. Deci (după Weiss) prin administrarea de adrenalină, efedrină sau corticosteroizi se produce o creştere a concentraţiei de AMPc în celulele muşchiului neted şi mastocit. Rezultatul imediat este relaxarea muşchiului neted şi inhibarea eliberării mediatorilor chimici.

Fosfodiesteraza intervine în transformarea AMPc în 5'-AMP. Medicamentele care inhibă fosfodiesteraza menţin, de asemenea, nivelul crescut al AMPc, producând relaxare bronşică (teofilina, miofilina).

Astăzi este înlocuită adrenalina şi efedrina cu bronhodilatatoare de sinteză (β_2-adrenergice selective). Preparatele cele mai utile sunt Salbutamolul (Ventolin) şi Terbutalina (Bricanyl).

Un medicament foarte util în AB s-a dovedit a fi cromoglicatul de Na (Intal, Lomudal), substanţă care inhibă degranularea mastocitelor şi, deci, eliberarea de histamină şi alţi mediatori.

3. *Sistemul nonadrenergic noncolinergic* (NANC) este un sistem independent, complex, reprezentat de un sistem inhibitor şi unul excitator.

- *Sistemul inhibitor NANC* determină relaxarea fibrelor musculare netede bronşice prin intermediul VIP (VasoIntestinal Peptide), care are o acţiune bronhodilatatoare. În căile aeriene există receptori pentru VIP. VIP este degradat rapid de triptaza – de origine mastocitară – şi de alte enzime eliberate de celulele inflamatorii.
- *Sistemul excitator NANC* este alcătuit din terminaţiile nervoase capabile să elibereze neuropeptide denumite şi tahikinine.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste neuropeptide sunt: substanţa P, neurokininele A şi B, calcitonin-gene-related peptide (CGRP).

Efectele sistemului excitator NANC sunt: bronhoconstricţie, hipersecreţie de mucus modificat structural – discrinie – şi edem, prin vasodilataţie bronşică.

Eliberarea de neuropeptide în AB este legată de două fenomene: „reflexul de axon" şi „inflamaţia neurogenă". Descuamarea epiteliului bronşic scade producţia de neuro-endopeptidaze şi încetineşte catabolismul tahikininelor, amplificându-le efectele.

În concluzie, există o strânsă corelaţie între mecanismele imune, inflamaţia bronşică şi factorii neurogeni. Aceste elemente sunt responsabile de: bronhoconstricţie, infiltrare celulară, hipersecreţie mucoasă, edem, descuamare şi fibroză subepitelială.

La sfârşitul crizei, bolnavul prezintă o spută vâscoasă, albă, aderentă, în cantitate mică, bogată în cristale Charcot-Leyden, spirale Curshmann şi eozinofile.

În patogenia AB se descriu tulburări maxime în accesul astmatic şi tulburări minime între accese. Aceste tulburări se referă la:

1. mecanica pulmonară
2. schimburile gazoase pulmonare
3. funcţia cardiacă.

1. Mecanica pulmonară. Reducerea tranzitorie a diametrului căilor aeriene va creşte rezistenţa la flux, mai ales în căile aeriene mici. Ca urmare, fluxul respirator maxim se reduce (VEMS real se reduce cu 25-30% din VEMS teoretic) şi implicit indicele Tiffneau scade sub 50%. Disfuncţia ventilatorie obstructivă se caracterizează şi prin creşterea volumului rezidual, a capacităţii reziduale funcţionale şi a capacităţii funcţionale totale.

2. Schimburile gazoase pulmonare. Datorită hipoventilaţiei se produce hipoxemie iniţial cu normocapnie şi apoi cu hipocapnie însoţită de alcaloză respiratorie.

În accesele severe şi prelungite de AB se produce acidoză metabolică – prin creşterea acidului lactic datorită folosirii excesive a O_2 tisular.

3. Funcţia cardiacă. Aceasta este modificată minim în accesul astmatic uşor şi semnificativ în accesul astmatic sever prin: - hiperinflaţie pulmonară; - hipoxemie; - acidoză. Electrocardiografic

Scanned with OKEN Scanner

modificările sunt reprezentate de: unda P de tip pulmonar, tahicardie sinusală, deviația axei QRS la dreapta.

BRONȘITA CRONICĂ

În cadrul BPOC (bronhopneumopatie cronică obstructivă) se află şi bronşita cronică (alături de astmul bronşic) care se însoţeşte de o hipersecreţie bronşică persistentă şi recurentă, ce determină expectoraţie pentru o perioadă de mai multe zile consecutiv şi cu mai mult de trei episoade pe an.

Bronşiolita cronică este strict legată de afectarea căilor aeriene mici şi rareori evoluează fără bronşită cronică. Ambele afecţiuni sunt rezultatul unei stări de iritaţie prelungită pe căile aeriene, strâns asociată cu poluarea aerului şi cu fumatul.

În patogeneza bronşitei cronice este prezentă hipersecreţia de mucus, ce conduce la o tuse productivă cronică şi tipică (tusea fumătorului). Sub aspect patologic această stare este considerată a fi o hiperplazie a epiteliului glandelor mucoasei din căile aeriene mari, acompaniată de o creştere a celulelor în cupă şi de o scădere a celulelor epiteliale ciliate. Alte modificări includ:

- metaplazia scuamoasă a mucoasei bronşice;
- edemul submucoasei;
- fibroza;
- infiltraţie limfocitară variată.

Bronşita cronică este în acelaşi timp acompaniată de diverse grade de fibroză alveolară.

În patogeneza bronşiolitei cronice este implicată inflamaţia, reducerea diametrului căilor aeriene şi fibroza bronhiolelor, determinând tulburări ale fluxului aerian de intrare şi ieşire în alveole. Epiteliul bronhiolar poate dezvolta metaplazia celulelor în cupă, cu secreţia de mucus, care va determina în continuare o limitare a fluxului de aer. Scăderea elasticităţii şi obstrucţia bronhiolelor poate conduce la distensia sacului alveolar şi la distrugerea de substanţă (emfizem).

Cercetările recente confirmă existenţa relaţiei dintre stresul oxidativ şi BPOC, în sensul dereglării balanţei oxidanţilor – antioxidanţilor la nivelul celulelor pulmonare, la pacientul cu BPOC. Astfel, apărarea antioxidantă pulmonară include ambele sisteme: enzimatic şi nonenzimatic. Antioxidanţi enzimatici majori (sistemul de protecţie celulară) sunt:

➢ superoxid – dismutaza – SOD, cu cele trei forme:
- mangan – SOD (localizată în mitocondrie);
- Cu – Zn – SOD (localizată în citoplasmă);

Scanned with OKEN Scanner

- SOD extracelulară aliniată vaselor sanguine, degradează oxigenul.

➤ catalaza;

➤ sistemul redox al glutationului – GSH, prezent în cantitate mare în fiecare celulă, dar şi extracelular şi în particular abundent în fluidele aliniate epiteliului pulmonar, este de asemenea considerat un cofactor pentru varite enzime care scad stresul oxidativ (inactivează H_2O_2 şi hidroperoxizii).

Oxidanţii pot avea nu numai o toxicitate celulară directă pe structurile plămânului în sensul lezării acestora (pe elementele ţesutului conjunctiv, pe ADN, pe lipide şi proteine), dar pot media procese care conduc la dezvoltarea BPOC (cresc producţia de mucus de către celulele epiteliale, pot stimula formarea de tromboxan, pot reduce activitatea surfactantului şi leza fibroblaştii).

EMFIZEMUL PULMONAR

Definiţia: *anatomică* a emfizemului pulmonar (EP): destinderea spaţiilor aeriene distale bronhiolelor terminale, asociată cu distrugerea septurilor interalveolare (Fig.8). *Funcţional*, EP se caracterizează prin creşterea capacităţii reziduale funcţionale.

În peste 60% din cazuri EP este secundar bronşitei cronice.

Clasificarea EP

1. EP acut: - fiziologic – în efortul fizic intens;
   - vezicular – în crizele de astm bronşic;
   - interstiţial – postoperator sau posttraumatic.
2. EP cronic: - difuz: ⇨ obstructiv – tip bronşitic
   ⇨ neobstructiv: atrofic (ereditar), senil
   - localizat: ⇨ în atelectazie, cicatrici fibroase
   ⇨ rezecţii segmentare chirurgicale
   - bulos: ⇨ bulă mică
   ⇨ bule multiple

EP poate avea două forme: EP ereditar şi EP secundar.

Emfizemul pulmonar ereditar

Acest tip de emfizem apare prin *deficitul de α_1-antitripsină,* enzimă ce are rol în reglarea sistemului fibrinolitic astfel:

- inhibă plasmina, deci degradarea cheagului de fibrină;
- inhibă enzimele de origine leucocitară cu rol în distrucţia tisulară: colagenaza, elastaza, chimotripsina.

Scanned with OKEN Scanner

Deficitul de α_1-antitripsină favorizează acţiunea distructivă crescută a enzimelor proteolitice la nivel bronşic în unele fenomene inflamatorii. În urma acestei agresiuni puternice se acumulează celule cu rol fagocitar şi sunt declanşate fenomenele inflamatorii (Vezi vol. Compendiu de Fiziopatologie Generală, capitolul Fiziopalogia metabolismului proteic).

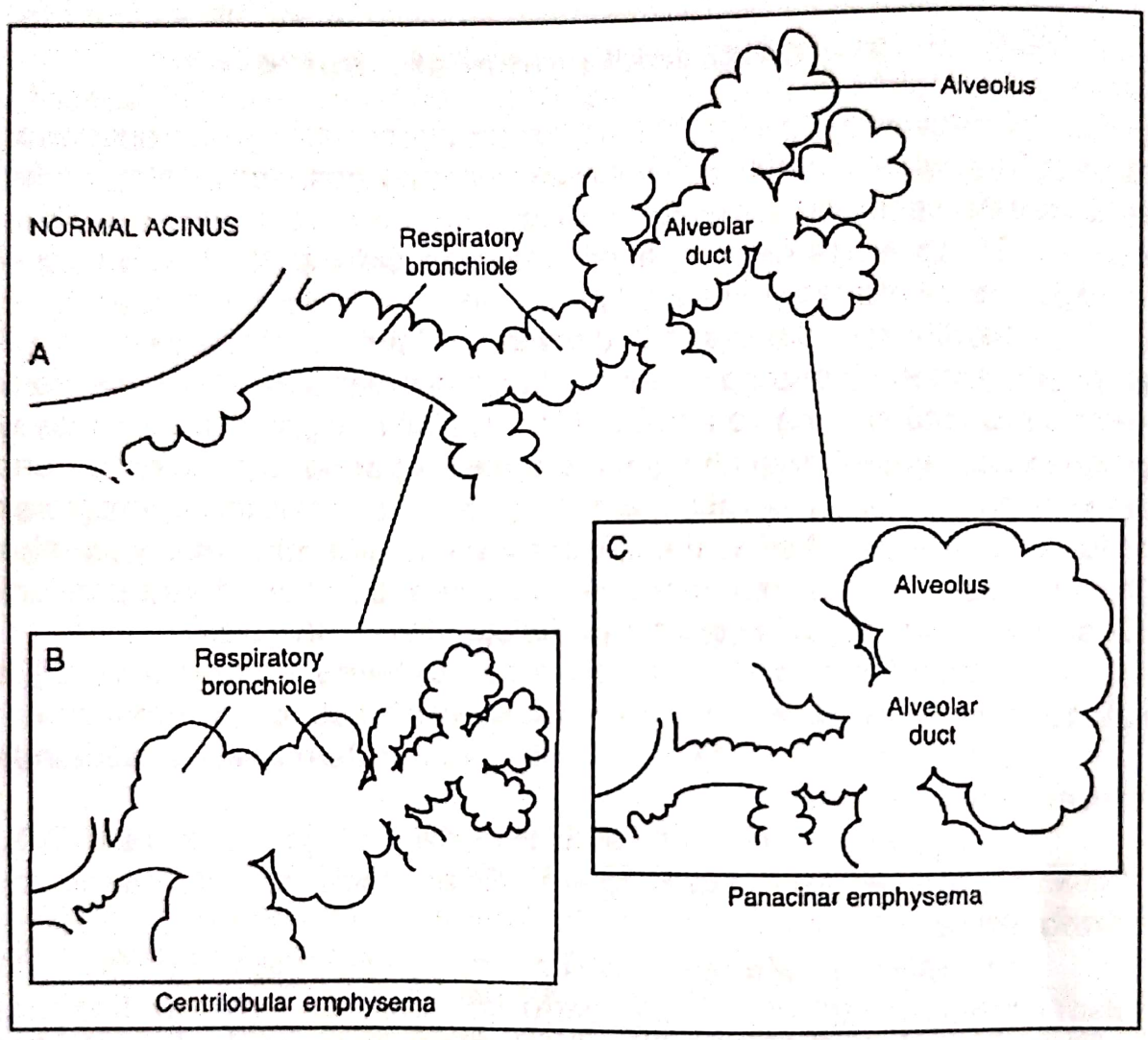


***Fig.8**: Emfizemul pulmonar*
A. Bronhiolele pulmonare se continuă cu ductul alveolar şi acinii alveolari. B. Emfizem centrolobular cu dilatarea iniţială a bronhiolelor. C. Emfizem panacilar cu distensia structurilor alveolare (iniţial) urmată de distrugerea structurilor alveolare, a ductului alveolar şi apoi a bronhiolelor terminale. După Kumar, Kotran, Robbins: Basic Pathology, sixth edition, 1997, p. 398.

Scanned with OKEN Scanner

Excesul de elastază degradează fibrele elastice; diminuarea acestora produce pierderea elasticității pulmonare şi consecutiv se dezvoltă țesutul conjunctiv. Aşa se explică de ce deficitul de α_1-antitripsină precipită procesul de îmbătrânire normală pulmonară. Această leziune biochimică favorizează apariția emfizemului pulmonar la tineri şi la categoriile profesionle cu risc: suflătorii în sticlă şi cântăreții la instrumente de suflat.

Emfizemul pulmonar secundar

Emfizemul care interesează zona din centrul lobului pulmonar, situată în jurul bronhiolei terminale se numeşte *emfizem centrolobular.* Acesta este secundar bronşitei cronice.

EP care interesează inițial periferia lobului şi afectează în final întregul lob se numeşte *emfizem panlobular.*

Modificările din bronşita cronică pot favoriza sau determina EP şi invers. Astfel, obstrucția permanentă a bronhiilor mici şi a bronhiolelor dintr-o bronşită cronică va antrena *hipoventilația inegală* care va duce la retenție de aer expirat în alveole. Ca urmare, apar două consecințe: una anatomică – distensia alveolară – şi alta funcțională – creşterea volumului rezidual. Astfel, fiecare cantitate de aer inspirat se va dilua într-un volum rezidual mai mare, ceea ce va antrena scăderea presiunii O_2 sub 100 mmHg, adică instalarea *hipoventilației alveolare.*

Secundar acesteia, se produce *scăderea saturației în O_2 a sângelui sub 90%* la nivel alveolo-capilar, adică instalarea hipoxemiei.

Hipoxemia, odată apărută, va determina următoarele mecanisme compensatorii:

➤ *hiperventilația* care va corecta deficitul de eliminare a CO_2, împiedicând instalarea hipercapniei. Este etapa de *hipoxemie cu normocapnie.*

➤ *reflexul alveolo-vascular von Euler* care va produce vasoconstricție cu reducerea perfuziei teritoriilor hipoventilate şi scăderea contaminării sângelui normal arterializat cu sânge insuficient oxigenat.

Toate acestea se realizează în final cu o creştere a travaliului muscular şi a costului ventilației. Etapa de hipoxie cu normocapnie va fi urmată de cea de *hipoxie cu hipercapnie* (P_{CO_2} > 50 mmHg). Instalarea *acidozei respiratorii* va fi un timp tamponată de creşterea retenției de bicarbonați la nivel renal, deci a rezervei alcaline.

Reflexul vasoconstrictor von Euler va determina *hipertensiune în mica circulație* (hipertensiune în artera pulmonară) *reversibilă* în prima etapă.

Scanned with OKEN Scanner

Hiperdistensia alveolară comprimă capilarele, reducându-le lumenul; hipoxia persistentă determină modificări structurale ale pereților acestora. În timp, septurile interalveolare se atrofiază și se rup.

Compresiunea rețelei vasculare și dispariția septurilor cu capilarele tributare determină reducerea anatomică a patului vascular pulmonar, cu instalarea *hipertensiunii ireversibile în mica circulație*, având consecințe asupra inimii drepte prin realizarea suprasolicitării ventriculare drepte.

Reducerea teritoriului vascular crește viteza de circulație a sângelui în mica circulație, iar timpul de contact sânge-aer alveolar scade sub 0,35 s (acesta este timpul favorabil schimburilor eficiente). Hipoxemia se accentuează, iar excesul de CO_2 nu poate fi eliminat; astfel, se instalează hipercapnia. Retenția de bicarbonați de Na la nivel renal corectează excesul de CO_2, dar antrenează retenția hidrică care va duce la *hipervolemie*.

Hipoxia cronică stimulează eritropoieza, cu o creștere a eritropoietinei secretată la nivel renal. Aceasta va determina poliglobulie și *creșterea vâscozității sângelui*.

Hipertensiunea în mica circulație, hipervolemia și creșterea vâscozității sanguine sunt factorii care conduc la instalarea cordului pulmonar cronic (Insuficiența ventriculară dreaptă).

PNEUMOTORAXUL

Pneumotoraxul se caracterizează printr-o acumulare de aer între foițele pleurale, cu colabarea consecutivă a plămânului.

Clasificare etiologică:

❶ *Pneumotorax terapeutic* (pentru a pune în repaus funcțional parenchimul pulmonar în caverna TBC sau pentru diagnosticul tumorilor),

❷ *Pneumotorax traumatic* (după puncții pleurale sau traumatisme care realizează soluții de continuitate la nivelul cuștii toracice),

❸ *Pneumotorax spontan* (aerul pătrunde din interioriorul pulmonului, prin ruperea foiței parietale, așa cum apare în TBC, emfizem, bronșiectazie, efort fizic intens).

Clasificare fiziopatologică:

❶ *Pneumotorax deschis* - în care comunicarea cu exteriorul este permanentă printr-o fistulă care permite intrarea aerului în inspir în cavitatea pleurală și ieșirea lui în expir.

- Dacă mediastinul nu este bine fixat (la copii și tineri) se produce o

Scanned with OKEN Scanner

pendulare a acestuia sincronă cu fazele respiratorii, ceea ce determină atât tulburări ventilatorii, cât şi circulatorii.
- Dacă mediastinul este rigid, plămânul de partea lezată se colabează; funcția plămânului controlateral este mai puțin afectată.

❷ *Pneumotorax închis* - apare după puncții pleurale sau ruptura pleurei viscerale, care se închide definitiv după ce aerul a pătruns în cavitate. Plămânul se retractă inițial spre hil; ulterior, aerul se resoarbe conform legilor fizice ale difuziunii. Efectele ventilatorii sunt minime, datorită activității compensatorii a plămânului de partea opusă.

❸ *Pneumotorax cu supapă* – în care aerul pătrunde în pleură în inspir, dar nu poate ieşi din cauza unui mecanism de ventil la locul perforației. Acumularea progresivă a aerului în cavitatea pleurală deplasează mediastinul spre partea sănătoasă, reducând astfel capacitatea ventilatorie a plămânului controlateral, deci sănătos. Prin compresiunea venelor cave şi a atriilor se produce exitusul.

Când pneumotoraxul se asociază cu exudate pleurale nociceptive, de la nivelul pleurei pot apare tulburări marcate ale mecanicii ventilatorii, ceea ce limitează şi mai mult capacitatea de compensare a plămânului sănătos.

Patologia pleurei este mult mai variată. În această entitate sunt cuprinse:

- pleurita (inflamația pleurei),
- pleurodinia (durerea toracică de cauză pleurală),
- pleurezia (exsudat pleural) para sau meta pneumonică,
- hidrotoracele (transsudat pleural) din insuficiența cardiacă,
- hemotoracele (hemotorax), hemoragie intrapleurală,
- piotorace (piotorax),
- hidropneumotorace (hidropneumotorax),
- pahipleurită (îngroşarea pleurei).

Fiziopatologia acestor complicații va fi abordată în cadrul bolii de bază, care a generat fiecare din aceste manifestări pleurale.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 2

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI ERITROCITAR

Eritrocitele (hematiile, globulele roşii) sunt elemente figurate din sânge, celulele cele mai simple din organism. Funcţia lor principală constă în protecţia hemoglobinei şi transportul de către acest pigment a oxigenului atmosferic de la nivelul membranei alveolo-capilare la ţesuturi. Hematiile, lipsite de nucleu şi de organite citoplasmatice, provin din celule complete – proeritroblaştii -, care, pe măsura maturării şi-au simplificat foarte mult structura, adaptându-se la funcţia de transport a oxigenului. Eritrocitele păstrează un echipament enzimatic propriu, care le permite supravieţuirea şi îndeplinirea funcţiei de transport a oxigenului în sângele periferic timp de 120 de zile.

Hemoglobina este o cromoproteidă formată dintr-o parte proteică (globina) şi o parte prostetică (hemul), ce conţine fier. În structura globinei intră 574 de a.a. grupaţi în 4 catene polipeptidice, două câte două identice între ele (2 lanţuri α şi 2 lanţuri non α, respectiv β, γ ori δ). În cadrul moleculei de hemoglobină, cele patru catene polipeptidice stabilesc, atât intracatenar cât şi intercatenar, o serie de legături care au rol determinant în menţinerea structurii şi funcţiei hemoglobinei (Fig.9) Fiecare lanţ polipeptidic are ataşată o grupare hem (patru per moleculă).

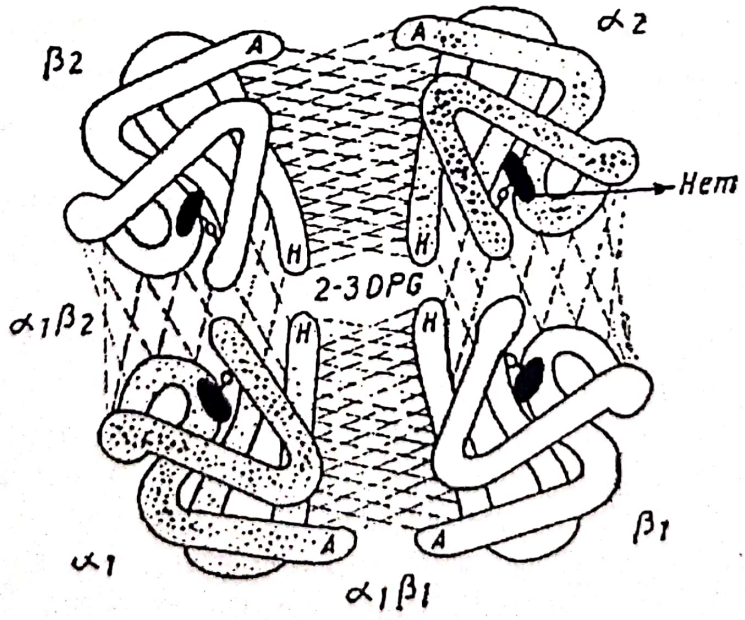


Fig.9: Structura hemoglobinei

Scanned with OKEN Scanner

Forma eritrocitului normal este de disc biconcav cu marginile rotunjite (Fig.10). Acest aspect reprezintă o adaptare perfectă la funcţia respiratorie, bazată pe difuziunea gazelor, deoarece sub această formă eritrocitele au suprafaţa cea mai mare la volumul cel mai redus.

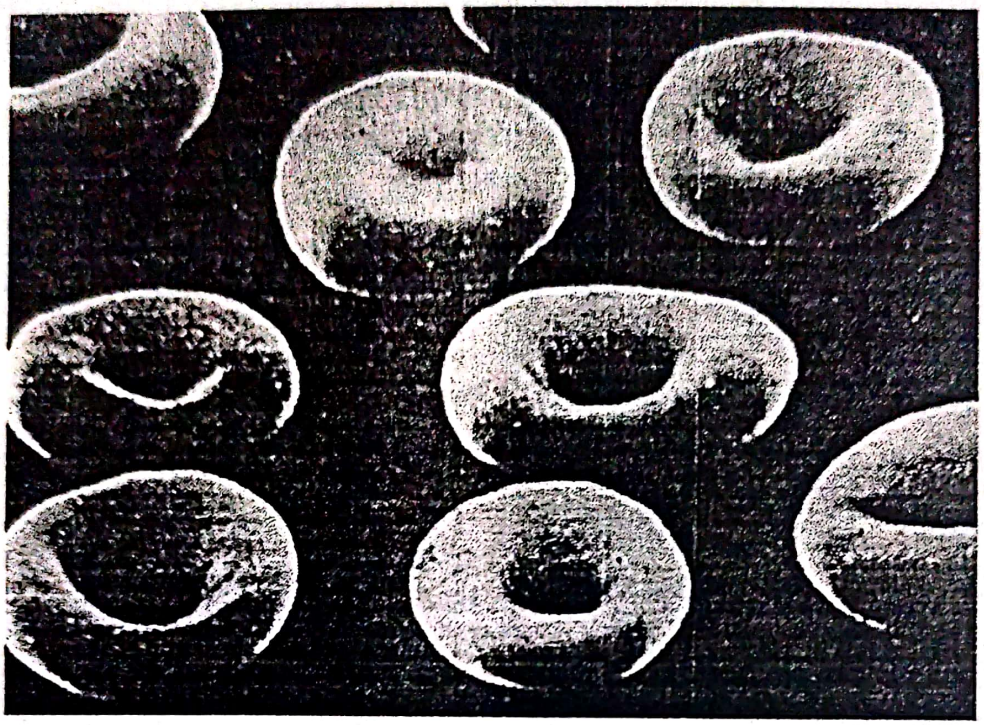


***Fig.10**: Eritrocite normale văzute tridimensional cu microscopul electronic stereoscan (mărire 5 000 x). După H.J.Kayden şi M.Bessis.*

Întinse în strat subţire pe frotiul necolorat, eritrocitele apar roz palide. Culoarea dată de hemoglobina eritrocitară fiind prea slabă, se recurge la coloraţia panoptică May-Grunwald-Giemsa (MGG). Astfel prelucrate, ele apar mai intens colorate spre periferie, unde grosimea este maximă şi mai slab colorate la centru.

Dimensiunile eritrocitelor prezintă valori constante, a căror evaluare este utilă pentru diagnostic. Cele mai importante particularităţi dimensionale sunt diametrul şi volumul. Eritrocitul normal are un diametru mediu de 7,2 μ. În condiţii normale există o deviere uşoară, atât peste cât şi sub această valoare, care însă nu depăşeşte 1μ, fenomen denumit anizocitoză fiziologică. Eritrocitele posedă o elasticitate (deformabilitate reversibilă) remarcabilă. Din cauza acestei proprietăţi, ele pot trece prin capilare, care au adesea un diametru mai mic decât cel eritrocitar. Traversarea capilarelor înguste se face prin modificarea formei eritrocitelor după calibrul acestora, după care îşi revin la forma iniţială. Vasoconstricţia nu împiedică înaintarea eritrocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

Eritropoieza (generarea de hematii) se realizează la nivelul măduvei osoase şi este stimulată de eritropoietină, hipoxemie, hormonul somatotrop şi androgeni.

Catabolismul eritrocitului, proces fiziologic prin care se realizează îndepărtarea din circulaţie a eritrocitelor senescente, constă în eliberarea hemoglobinei din hematii în urma distrugerii globulare şi în degradarea acesteia până la o serie de produşi finali ce sunt eliminaţi din organism sau reutilizaţi.

În condiţii obişnuite, eritropoieza şi hemoliza sunt într-un echilibru perfect, astfel încât numărul de hematii rămâne constant. Alterarea raportului dintre cele două procese duce la modificarea echilibrului eritrocitar şi apariţia *anemiilor* ori a *poliglobuliilor.*

A. ANEMIILE

Anemiile se definesc prin scăderea reală a cantităţii de hemoglobină (Hb) din sânge sub valoarea minimă corespunzătoare vârstei şi sexului respectivului subiect.

Anemiile sunt frecvent întâlnite în practica medicală. Anemia este considerată un simptom şi nu o boală. Pentru diagnosticul de anemie sunt obligatorii următoarele determinări:

- hemoglobina (Hb) care, în anemii, scade sub valorile normale de 15-16 g/dl la bărbat şi de 13-14 g/dl la femeie.
- hematocritul (Ht) scade sub 45% la bărbat şi sub 42% la femeie,
- numărul de eritrocite scade sub 5 milioane/mmc la bărbat şi sub 4 - 4,5 milioane la femeie,
- indicii eritrocitari (VEM, CHEM, HEM) scăzuţi,
- examenul frotiului de sânge periferic caracteristic.

Anemiile trebuie diferenţiate de pseudoanemii, care sunt scăderi aparente ale concentraţiei Hb raportată la unitatea de volum sanguin fără modificarea conţinutului total în Hb, care apar în stările de hemodiluţie. Scăderea cantităţii de Hb circulantă are drept consecinţă diminuarea capacităţii de transport sanguin al O_2 şi deci hipoxia tisulară care, pe de o parte, produce alterări directe şi, pe de altă parte, mobilizează o serie de mecanisme compensatorii.

Manifestările corespunzătoare celor două categorii de modificări hipoxice (lezionale directe şi reacţionale compensatorii), la care se asociază cele determinate de modificările reologice, alcătuiesc împreună **sindromul anemic** ale cărui manifestări variază în funcţie de gravitatea şi viteza de instalare, precum şi de rezervele funcţionale ale organismului.

Scanned with OKEN Scanner

❶ *Modificările* cele mai importante *induse direct* determină:

➤ hipoxie la nivelul sistemului nervos periferic - parestezii;

➤ hipoxie hepatică cu alterarea funcţiilor hepatice;

➤ hipoxie gastrică şi intestinală cu diminuarea apetitului şi disconfort abdominal;

➤ hipoxie cerebrală cu oboseală, fotofobie;

➤ hipoxie miocardică - scăderea forţei de contracţie cu reducerea toleranţei la efort (dispnee de efort) care poate merge până la insuficienţă cardiacă şi/sau scăderea irigaţiei coronariene cu crize anginoase consecutive;

➤ hipoxie la nivelul muşchilor scheletici – astenie fizică.

❷ *Modificările compensatorii majore* sunt:

➤ creşterea producţiei de eritropoietină cu stimularea consecutivă a eritropoiezei;

➤ modificări vasoactive de tip adrenergic, caracterizate prin vasoconstricţie în teritoriile cu inervaţie alfa- adrenergică (tegumente, rinichi, intestin) şi vasodilataţie în teritoriile cu inervaţie beta – adrenergică (creier, cord).

➤stimularea reflexă a activităţii cordului cu mediaţie predominant adrenergică, producând creşterea forţei de contracţie şi a frecvenţei cradiace, care au ca rezultat creşterea debitului cardiac cu modificări circulatorii de tip hiperchinetic, resimţite adesea ca palpitaţii;

➤ creşterea extracţiei tisulare de O_2 din sângele circulant.

❸ *Modificările reologice* sunt dominate, în anemii, de creşterea tendinţei de curgere turbulentă, determinată de creşterea vitezei fluxului sanguin, consecutivă creşterii debitului cardiac şi de scăderea vâscozităţii sanguine, consecutivă scăderii hematocritului. Modificările reologice contribuie la producerea circulaţiei hiperchinetice (hiperdinamice) şi determină apariţia de sufluri sistolice la cord şi arterele mari (în special carotidă).

Multiplele manifestări ale sindromului anemic sunt dependente de gradul anemiei, de coexistenţa cu alte afectări, precum şi de tipul patogenic de anemie.

Clasificarea patogenică a anemiilor este diferită de cea hematologică clasică (Fig.11) bazată pe dimensiunile eritrocitare (microcitară, hormocitară sau macromegaloblastică) şi pe încărcarea cu Hb (hipocromă, normocromă, hipercromă), ea implicând înţelegerea faptului că menţinerea eritronului în limite normale presupune echilibrul între producerea şi distrugerea hematiilor.

Scanned with OKEN Scanner

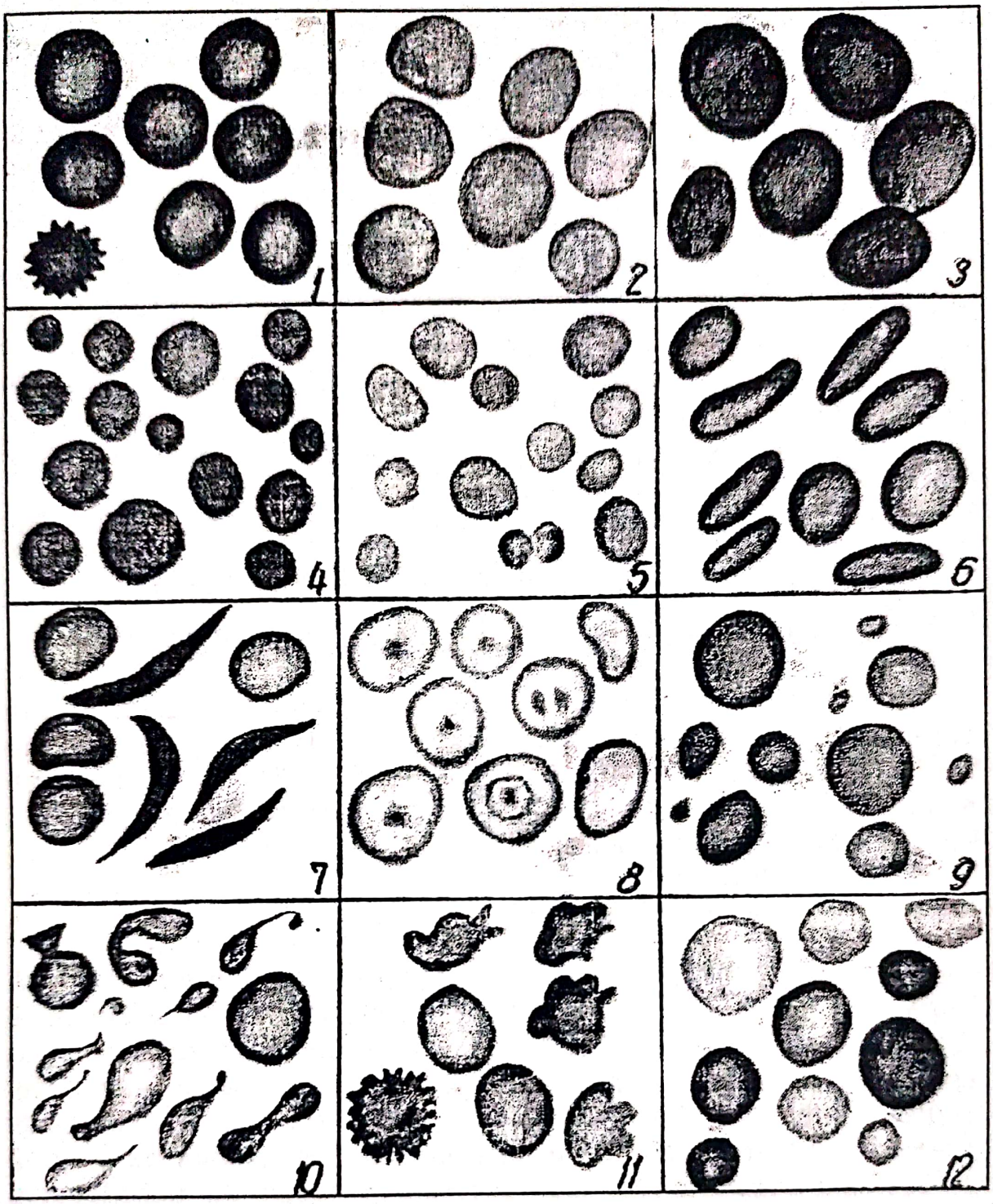


Fig.11: Clasificarea morfologică a anemiilor

1. Hematii normale, 2. Macrocitoză cu normocromie, 3.Megalocitoză cu hipercromie, 4. Anizocitoză cu microcitoză şi hipercromie (Microsferocitoză ereditară), 5. Anizocitoză cu microcitoză şi hipocromie (Anemie feriprivă), 6. Ovalocitoză, 7. Drepanocitoză, 8. Hematii în ţintă (Anemie hemolitică), 9. Hematii fragmetate (schizontocite, în anemia hemolitică mecanică), 10. Poichilocitoză, 11. Acantocitoză (hematii în formă de roată dinţată), 12. Hipocromie cu macrocitoză (Anemia posthemoragie acută).

Scanned with OKEN Scanner

Sub *raport etiopatogenic*, anemiile pot fi determinate:

- fie de scăderea producţiei medulare de eritrocite – ***anemiile diseritropoietice***
- fie de pierderile crescute de eritrocite în periferie datorită distrugerii lor exagerate – ***anemiile hemolitice***;
- fie hemoragiei acute – anemiile posthemoragice.

Clasificarea patologică permite deci o apropiere mai exactă de diagnosticul etiologic şi ca urmare instituirea unui tratament corect.

Anemiile diseritropoietice

Sunt caracterizate prin diminuarea producţiei de eritrocite în organele hematopoietice:

- fie ca urmare a disfuncţiei proliferării mitotice a celulelor precursoare (*anemii aplazice*)
- fie prin disfuncţia maturaţiei şi diferenţierii postmitotice (anemii megaloblastice şi feriprive).

A. ANEMIILE APLAZICE (ANEMII HIPOPLAZICE)

Au caracter aregenerativ, cu scăderea populaţiei eritroblastice datorită afectării celuleor stem- pluripotente, în care caz apare o aplazie medulară globală sau a afectării celulelor stem – comutate spre eritropoieză, în care caz se produce numai eritroblastopenie.

Anemiile din insuficienţa medulară pot fi:

- idiopatice
- secundare.

Anemiile idiopatice dobândite apar cel mai frecvent ca fază finală de evoluţie a unor sindroame mieloproliferative. Forma idiopatică constituţională (anemia aplastică Fanconi) a fost descrisă la copii cu aplazie medulară şi malformaţii organice asociate (microcefalie, întârziere mintală, boltă palatină ogivală, sindactilie, malformaţii cardiace). Ea are o distribuţie familială fiind determinată de o genă autozomală recesivă. Au fost descrise şi cazuri de pancitopenie familială apărute în cadrul fibrozei chistice a pancreasului.

Anemiile aplazice secundare pot fi consecinţa:

- radiaţiilor ionizante;
- medicamentelor;
- infecţiilor grave:
  - tuberculoză miliară,
  - septicemii
  - hepatită epidemică;

Scanned with OKEN Scanner

➤ afecțiunilor imunologice:
- artrită reumatoidă,
- lupus eritematos sistemic;

➤ hipersplenismelor primare sau secundare unor splenomegalii congestive ori neoplazice;

➤ afecțiunilor endocrine:
- panhipopituitarism,
- hipotiroidie;

➤ bolilor neoplazice medulare primitive (sindroame mieloproliferative) sau metastatice;

➤ afecțiunilor metabolice;

➤ afecțiunilor renale (prin scăderea producției de eritropoietină).

Deoarece în toate aceste afecțiuni este alterată proliferarea mitotică a celulelor stem – pluripotente din măduva hematopoietică, anemia este însoțită de:

➤ trombocitopenie, care determină sindromul purpuric şi de

➤ neutropenie, care determină susceptibilitatea crescută la infecții şi scăderea apărării antimicrobiene.

Anemia este:
- normocitară (VEM normal),
- normocromă (macrocitoza moderată şi anizocitoza apar în special după transfuziile de sânge),
- aregenerativă (cu scăderea numărului de reticulocite în sângele periferic sub valoarea normală de 0,5-1,5 % de eritrocite sau sub 20.000/mmc).

Examenul medular indică:
- fie o scădere a raportului celule medulare/celule lipidice sub valorile normale de 1:1; uneori aspectul fiind acelular (în mielofibroze – măduvă deşertică),
- fie o infiltrație medulară neoplazică în cazul:
  - leucemiilor,
  - limfoamelor,
  - metastazelor carcinomatoase,
  - mielomului multiplu.

Eritroblastopeniile sunt determinate de scăderea proliferării mitotice a celulelor stem – comutate spre eritropoieză şi pot fi:
- constitutționale
- dobândite.

Scanned with OKEN Scanner

Eritroblastopenia constituțională (boala Diamond – Blackfan) este o boală cu distribuție familială, asociată adesea cu alte anomalii morfologice, biochimice (în metabolismul triptofanului) sau cromozomiale. Este o anemie normocitară, normocromă şi aregenerativă, cu scăderea precursorilor seriei roşii la examenul medular, care se intalează în primele luni după naştere.

Eritroblastopeniile dobândite se pot instala acut, cel mai adesea după crizele hemolitice din sferocitoza ereditară şi mai rar în unele boli infecțioase (pneumonie, mononucleoză infecțioasă) sau după ingestia unor medicamente (aspirină, tolbutamidă, izoniazidă). Formele cu instalare cronică apar la copii cu malnutriție sau cu infecții cronice sau la adulții purtători ai unor tumori timice. În această ultimă situație intervine probabil un mecanism imunologic prin autoanticorpi antieritroblast, fenomen pentru care pledează asocierea cu boli autoimune (poliartrita reumatoidă, miastenia gravis) sau cu hipogamaglobulinemii, precum şi efectul favorabil al timectomiei.

B. ANEMIILE PRIN AFECTAREA MATURAȚIEI ŞI DIFERENȚIERII PROERITROBLAŞTILOR

Aceste tipuri de anemii sunt hipo – sau aregenerative, cu tablouri clinice şi biologice diferite în funcție de nivelul la care este blocat procesul (Fig.12):

- anemii megaloblastice când blocajul este precoce (la faza de proeritroblaşti sau promegaloblaşti),
- anemii hipocrome hiposideremice (anemii feriprive) şi
- anemii hipocrome hipersideremice (anemii acrestice) când blocajul este tardiv (la faza de eritroblaşti bazofili sau policromatofili).

Scanned with OKEN Scanner

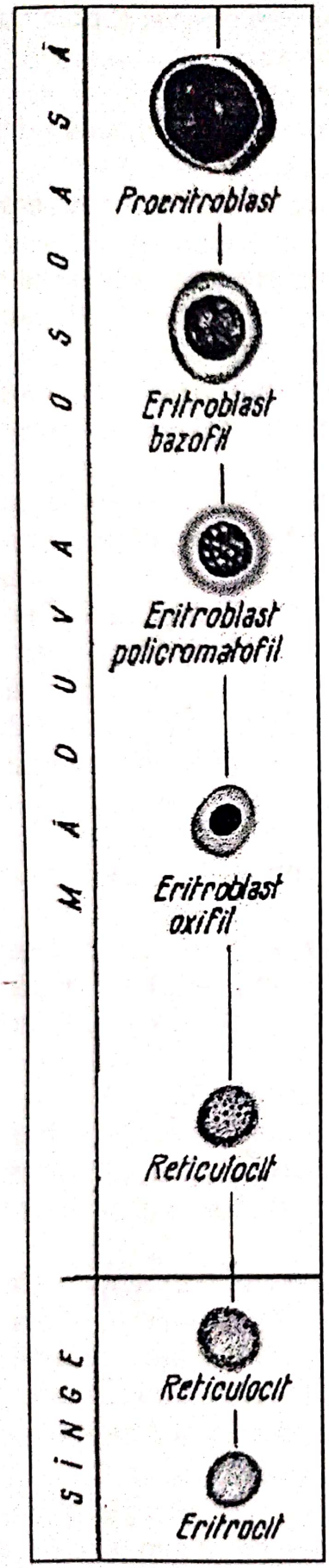


Fig.12: Etapele unei hematopoieze normale

1. ANEMIILE MEGALOBLASTICE

Sunt caracterizate printr-un deficit de diviziune celulară, secundar sintezei deficitare a ADN, ce determină transformare megaloblastică şi hematopoieză ineficientă. Megaloblastoza este rezultatul scăderii numărului normal de diviziuni din seria eritroblastică, având ca urmare modificarea raportului nucleo-citoplasmatic în favoarea citoplasmei şi asincronismul nucleo-citoplasmatic, nucleul rămânând cu aspect tânăr şi mitoze atipice prin alterarea mecanismului diviziunii, iar citoplasma luând caracterele celei din celula matură.

Hematopoieaza ineficientă este determinată de distrucţia crescută a celulelor anormale atât intramedular cât şi în circulaţia sistemică cu scăderea duratei de viaţă a megalocitelor la 1/2 - 1/3 din cea a eritrocitelor normale şi hiperbilirubinemie.

Aspecte asemănătoare cantitativ şi calitativ, de ineficienţă a producţiei medulare, cu elemente celulare de dimensiuni mai mari şi cu distrucţie periferică crescută, apar şi în seriile granulocitară şi megacariocitară (trombocitară), determinând un tablou hematologic periferic de pancitopenie.

Alterarea sintezei celulare de ADN se manifestă nu numai în ţesutul hematopoietic, ci şi în alte ţesuturi aflate în diviziune rapidă (tract digestiv, ţesuturi embrio – fetale în cazul sarcinii), determinând tulburări asociate de tip glosită, gastrită, sindrom de malabsorbţie, întârzierea creşterii intrauterine a produsului de concepţie.

Anemiile megaloblastice pot fi determinate de:

- deficitul vitaminei B_{12},
- deficitul acidului folic

Scanned with OKEN Scanner

Deficitele vitaminei B_{12} pot fi de aport: absolut sau relativ (în raport cu nevoile crescute din anumite situații) sau de utilizare.

❶ Deficitul de aport absolut apare în:

➤ carențele alimentare: indivizi care nu ingeră deloc produse de origine animală (vegetarieni, malnutriție severă) timp de 3 – 4 ani;

➤ eliberearea intestinală insuficientă din alimente în unele sindroame de maldigestie;

➤ consumul intestinal crescut în disbacteriozele intestinale favorizate de diverticuloză, anse excluse chirurgical, stricturi, fistule intestinale, precum şi în unele parazitoze intestinale (botriocefaloză).

➤ afectarea absorbției vitaminei B_{12} poate fi determinată de lipsa factorului intrinsec, de lipsa receptorilor ileali pentru complexele vitamină B_{12} – factor intrinsec.

Studiul absorbției intestinale se face prin testul Schiling şi măsurarea eliminării prin fecale. Testul Schilling măsoară cantitatea de vitamină B_{12} radioactivă ce se elimină prin urină în timp de 48 ore de la administrarea orală de vitamină B_{12} radioactivă, după saturarea organismului cu vitamină B_{12} neradioactivă administrată intramuscular; la normal, în urină se regăseşte 20 – 30 % din vitamina B_{12} radioactivă administrată. Măsurarea eliminării fecale arată la individul normal că 1/3 din doza de vitamină B_{12} radioactivă ingerată se elimină pe această cale.

➤ Lipsa factorului intrinsec poate fi:

- congenitală (anemia copilului prin defect de factor intrinsec) sau
- dobândită postgastrectomie (la 2-3 ani după cea totală şi numai la 1 – 3 % cazuri la 2 – 20 ani după cea subtotală, în special dacă anastomoza a fost de tip gastrojejunal,
- prin mecanism autoimun (boala Biermer).

❷ Deficitul de aport relativ al vitaminei B_{12} apare în situațiile care presupun necesități crescute vitaminice, fie printr-un consum exagerat (sarcină, hipertiroidie, sindroame mieloproliferative) fie prin pierderi exagerate (unele leziuni hepato – celulare grave).

❸ Deficitul de utilizare a vitaminei B_{12} pentru hematopoieză apare consecutiv perturbării transportului plasmatic (lipsa constituțională de transcobalamină II determină unele anemii megaloblastice ale sugarului), depozitării hepatice (ciroze hepatice) sau prin blocarea secvențelor metabolice în care este implicată vitamina B_{12}, prin competiție de către unii analogi structurali.

Scanned with OKEN Scanner

Boala Addison – Biermer (anemia pernicioasă) este cea mai bine studiată dintre anemiile megaloblastice şi înregistrează incidenţa maximă în deceniile 5 – 6 de viaţă având o distribuţie familială.

Clinic, boala se caracterizează printr-un:

➤ sindrom digestiv (glosită Hunter, sindrom Plummer – Vinson, gastrită atrofică cu achilie şi anaclorhidrie histaminorezistentă şi alterări consecutive ale absorbţiei intestinale),

➤ sindrom neurologic variabil ca gravitate şi tip clinic (sindrom pseudotabetic sau de cordon posterior, sindrom piramidal sau de cordon lateral, sindrom de secţiune transversală) şi

➤ sindrom hematologic caracterizat în periferie prin anemie megaloblastică cu creşterea volumului mediu eritrocitar (VEM > 100μ^3) şi a încărcării cu Hb (hematii hipercrome), cu anizocitoză, leucopenie moderată, cu celule mari, hipersegmentare granulocitară, trombocitopenie cu tulburări de hemostază consecutive (Fig.13).

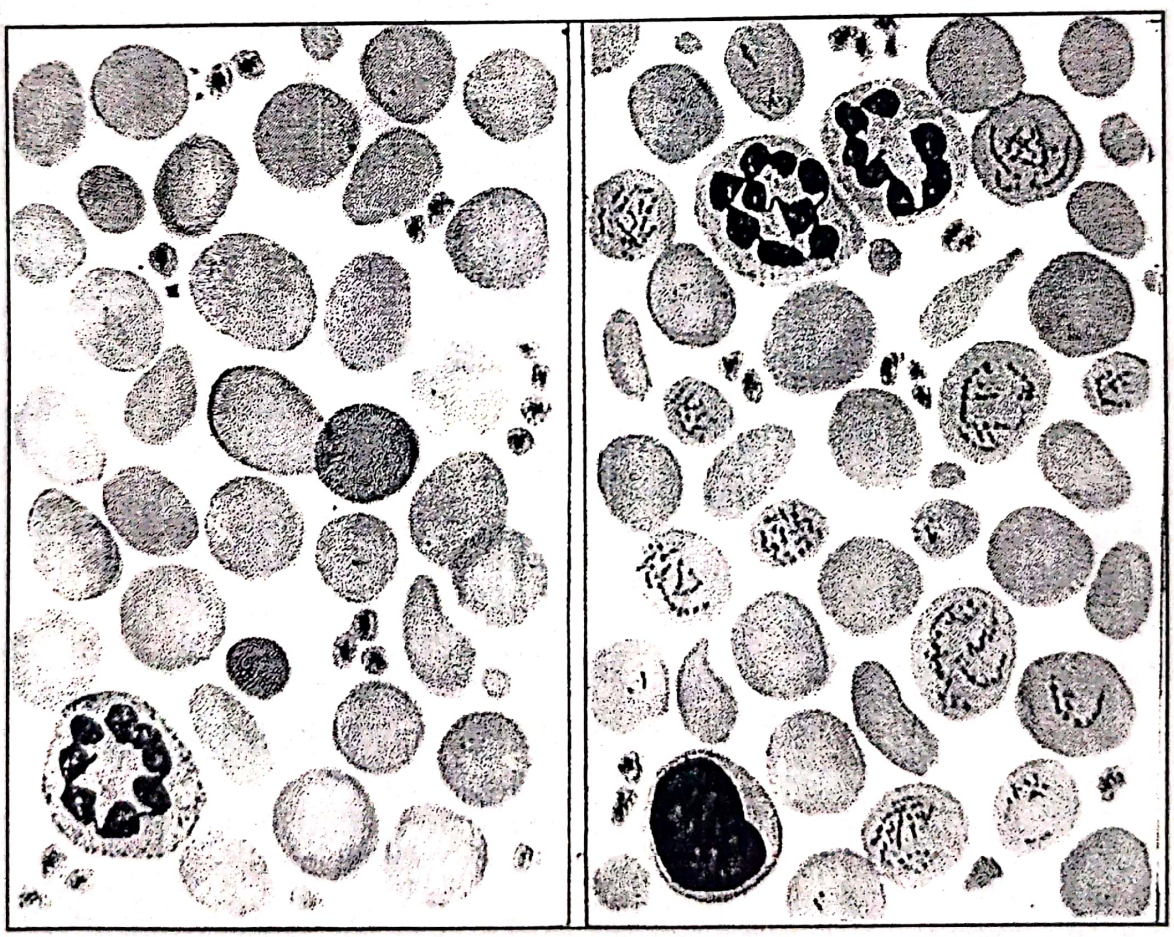


Fig.13 Frotiu de sânge periferic în anemia megaloblastică.
a. Megalocite, macrocite, PMN polisegmentat, macrotrombocite;
b. Macrocite, un megaloblast, 2 PMN polisegmentate, macrotrombocite şi multe reticulocite (după începerea tratamentului cu vit.B_{12})

Scanned with OKEN Scanner

Sideremia este normală sau crescută (durata de viață a megalocitelor este de doar 40-60 de zile), cu capacitate diminuată a transferinei de a lega Fe şi cu scăderea reabsorbției intestinale a fierului.

Hiperbilirubinemia indirectă este un martor al hemolizei intramedulare crescute.

Măduva hematopoietică prezintă hipercelularitate cu megaloblastoză (măduvă albastră) pe toate liniile celulare deşi reticulocitoza periferică este normală (anemia aregenerativă).

Nivelul seric al vitaminei B_{12} este sub 100 pg/ml datorită tulburării de absorbție intestinală prin lipsa factorului intrinsec; testul Schilling arată eliminări urinare de vitamină B_{12} marcată sub 2 % iar în fecale vitamina marcată administrată oral este eliminată în totalitate.

Administrarea parenterală de vitamină B_{12} determină criza reticulocitară, atingând un maximum la 8 – 10 zile de la debutul tratamentului şi dispariția magaloblastozei şi corectarea anemiei în 4 – 5 săptămâni.

Deficitul de acid folic realizează acelaşi tablou hematologic ca şi deficitul vitaminei B_{12}. Lipsesc modificările neurologice.

Cauzele deficitului de folați pot fi multiple:

❶ Deficitele absolute de aport pot fi determinate de:

- regimurile alimentare cu conținut redus în folați sau preparate necorespunzător, astfel încât se produce distrugerea folaților;
- prelucrarea intestinală incompletă:
  - eliberarea insuficientă din alimente a folaților
  - după rezecțiile intestinale întinse;
  - în sindroamele de maldigestie sau
  - în unele disbacterioze intestinale
  - consumul crescut de folați de către flora anormală.
- absorbția intestinală alterată a folaților:
  - la rezecații intestinali
  - în sindroamele de malabsorbție (enteropatie glutenică, sprue, alcoolism cronic)
  - administrarea prelungită a unor medicamente (hidantoine, primidonă, barbiturice);
- scăderea depozitării hepatice în ciroze.

❷ Deficitele relative de aport al folaților apar în situațiile în care organismul are nevoi crescute ca urmare a proceselor de sinteză:

- sarcinile repetate cu interval intergenezic redus,

Scanned with OKEN Scanner

- sindroame mieloproliferative,
- hematopoieză foarte activă (anemii hemolitice), neoplazii, dermatoze exfoliative.

❸ Pierderile crescute de folaţi se pot produce pe cale:

- renală (medicamentele antifolice scad reabsorbţia tubulară a folaţilor),
- intestinală (în hepatite) sau
- prin lapte (lactaţie prelungită).

❹ Deficitele de utilizare a folaţilor apar în unele cazuri foarte rare de anomalii congenitale ale metabolismului acidului folic. Mai frecvent tulburările de utilizare se întâlnesc în alcoolismul cronic şi după tratamentele cu antagonişti ai acidului folic (metotrexat, pirimetamină, triamteren, trimetoprim).

Deoarece depozitele de folaţi ale organismului sunt suficiente numai pentru aproximativ o lună, oricare din circumstanţele etiologice citate anterior poate duce relativ rapid la instalarea unei anemii aregenerative macromegaloblastice care nu se poate distinge de anemia Biermer numai pe baza examenelor hematologice periferic şi medular, ci necesită determinarea aciditătii gastrice (achilie în anemia Biermer) şi determinări ale vitaminei B_{12} şi acidului foloic.

2. ANEMIILE HIPOCROME HIPOSIDEREMICE

Sunt anemii hiporegenerative caracterizate prin scăderea hemoglobinei eritrocitare medii (sub 27 pg) şi a volumului mediu eritrocitar (VEM < 80 μg/dl). Hiposideremia poate fi determinată:

- de scăderea depozitelor de fier (anemiile feriprive),
- de blocarea acestuia în macrofage făcându-l indisponibil pentru hematopoieză (anemiile din infecţii şi/sau neoplasme),
- de deficitul congenital de transportor plasmatic (atransferinemia congenitală).

Anemiile feriprive sunt cele mai frecvent întâlnite în practica medicală, carenţa de fier putând avea cauze multiple:

- depozit marţial insuficient la naştere:
  - la nou – născuţii prematuri aceste depozite sunt invers proporţionale cu gradul prematurităţii deoarece pasajul transplacentar materno- fetal al fierului se face în special în ultimele 3 luni de gestaţie;

Scanned with OKEN Scanner

- la nou - născuții din sarcini multiple: fierul primit de la mamă "se împarte" între 2 sau mai mulți produşi de concepție;
- la nou - născuții din sarcini cu interval redus (sub 2 ani): după sarcină şi naştere depozitele materne de fier necesită un interval mare pentru refacere;
- la nou - născuții la care pensarea cordonului ombilical s-a făcut prea rapid (sub 1 minut).

- aport alimentar insuficient: la copiii între 0 – 1 an la care diversificarea alimentației se face tardiv deoarece laptele are un conținut redus de fier; în cazul dietelor prelungite lacto–făinoase–zaharate.
- absorbția intestinală insuficientă:
  - la gastrectomizați (în special prin accelerarea tranzitului duodeno – jejunal unde se realizează absorbția maximă şi în mai mică măsură ca o consecință a hipoclorhidriei, dovadă fiind instalarea mai rapidă a carenței marțiale după anastomoza gastro – jejunală decât după cea gastro – duodenală);
  - în sindroamele de malabsorbție primitive, secundare unor afecțiuni intestinale sau unor intervenții chirurgicale de ablație;
- deficitil relativ de fier din perioadele de anabolism intens:
  - creşterea rapidă în copilărie şi adolescență,
  - sarcină,
  - perioada de convalescență după boli infecțioase
  - după intervenții chirurgicale.
- pierderile mici şi repetate de sânge (cauza cea mai frecventă):
  - tractul digestiv este sediul cel mai frecvent la bărbat (teleangiectazie congenitală, hernie hiatală, varice esofagiene, ulcer gastric sau duodenal sângerând, gastrită hemoragică postmedicamentoasă, neoplasm gastric, ampulom vaterian, diverticul Meckel, neoplasm al colonului, hemoroizi, fisuri anale;
  - sângerările genitale constituie cauza majoră a anemiilor feriprive la femeia matură, ele putând să apară în afara stării de gestație (menoragii şi/sau metroragii de cauze organice sau corelate cu starea de gestație (avort, placenta praevia);
  - sângerările urinare apar în cazul hematuriilor persistente de cauză vezico – uretrală (cistite

Scanned with OKEN Scanner

hemoragice repetate, polipoză, diverticuloză, calculoză, tuberculoză, neoplasme), reno – ureterală (glomerulonefrite, calculoză, rinichi polichistic, tuberculoză, tumori) sau sistemică (unele sindroame mieloproliferative, postmedicamentos);

- sângerările pulmonare prin hemoptizii repetate apar în: malformaţii congenitale ale căilor respiratorii intrapilmonare sau ale vascularizaţiei intrapulmonare, neoplasme, tuberculoză, cardiopatii cu hipertensiune pulmonară, hemosideroză pulmonară idiopatică.

Anemiile feriprive sunt însoţite clinic de semne şi simptome determinate de *afectarea epiteliilor*:

- cutanat: modificări unghiale de la striaţii longitudinale până la koilonichie,
- digestiv:
  - stomatită angulară,
  - glosită atrofică,
  - sindrom Plummer – Vinson,
  - gastrită atrofică,
  - sindrom de malabsorbţie ce agravează carenţa
- nazal: rinită atrofică.

Examenul sângelui periferic (Fig.14) indică:

- hipocromie,
- microcitoză cu poikilocitoză în formele severe,
- discretă granulocitopenie şi
- trombocitopenie în formele prelungite.

Măduva hematopoietică are o celulariate apropiată de cea normală sau discret crescută prin numărul mare de eritroblaşti policromatofili şi oxifili de dimensiuni reduse.

Sideremia este scăzută, iar capacitatea totală de fixare a transferinei este precoce şi constant crescută peste 350 μg/dl (normal 300 μg/dl), cu condiţia să nu existe hipoalbuminemie concomitentă. Studiile de cinetică eritrocitară arată existenţa unui grad de eritropoieză ineficientă precum şi scurtarea duratei de viaţă a hematiilor cu hiperhemoliză ceea ce explică prezenţa splenomegaliei la 5 – 10 % dintre bolnavii cu anemii feriprive.

Tratamentul marţial (cu fier) determină apariţia "crizei reticulocitare" la 7 – 12 zile de la debut.

Scanned with OKEN Scanner

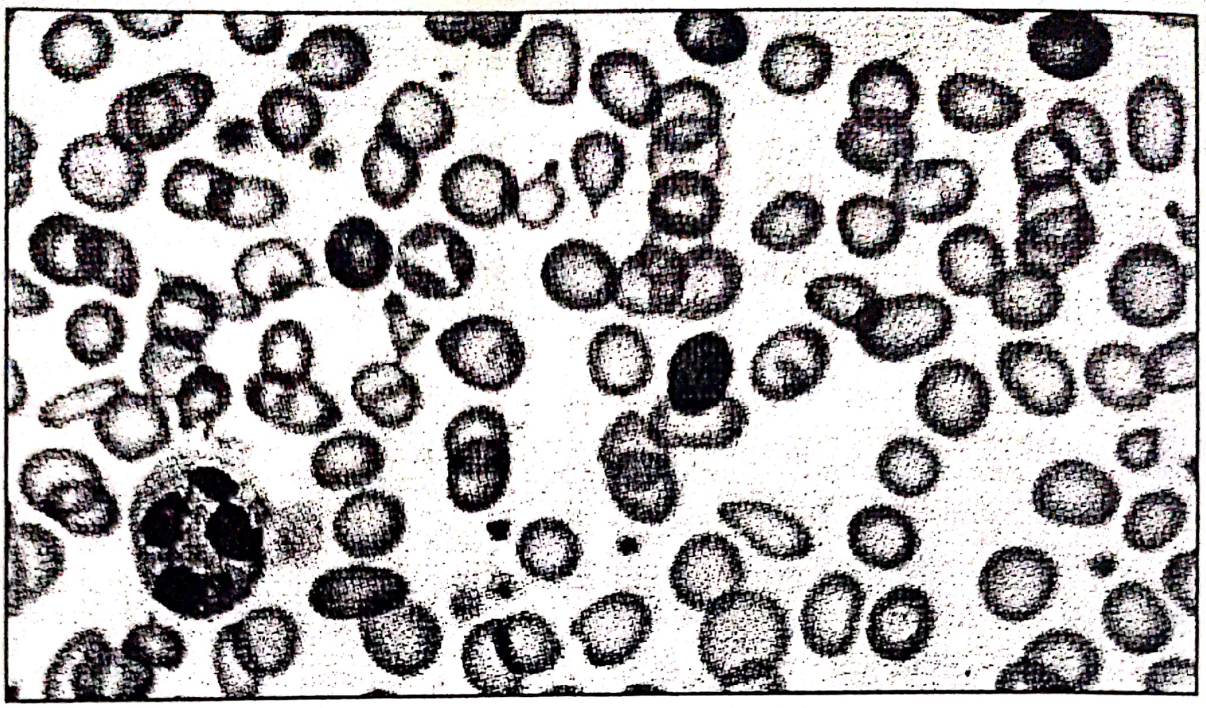


Fig.14: Frotiu de sânge periferic la un pacient cu anemie feriprivă (anemie microcitară, hipocromă, cu hematii palide în formă de inel – anulocite. Aspect caracteristic deficitului de fier)

Anemiile din inflamații, infecții şi/sau neoplasme (anemiile din bolile cronice)

sunt frecvente la populația spitalizată fiind prezente în numeroase afecțiuni şi având gravitatea paralelă de obicei cu cea a bolii de bază:
- infecții cronice: supurații bronho – pulmonare, tuberculoză, endocardită subacută malignă, infecții pelviene, infecții urinare, osteomielite, septicemii.
- boli inflamatorii: poliartrită reumatoidă, lupus eritematos diseminat, reumatism poliarticular acut, sarcoidoză.
- boli neoplazice: neoplasme de organ, boala Hodgkin, alte limfoame.

Clinic, tabloul este dominat de boala de bază la care se asociază manifestări ale sindromului anemic.

Examenul *sângelui periferic* indică o anemie moderată cu hipocromie şi microcitoză numai în suferințele prelungite, în etapele inițiale anemia fiind de obicei normocromă şi normocitară.

Aspectul hipo – sau aregenerativ este evidențiat atât în periferie cât şi la examenul măduvei.

Mecanismul acestor anemii nu este precizat, dar s-au evidențiat tulburări de metabolism al fierului, eritropoieză insuficientă şi scurtarea duratei de viață a hematiilor. Tulburările metabolismului fierului sunt

Scanned with OKEN Scanner

consecutive sechestrării acestuia în macrofage, demonstrabilă histologic (în măduvă, ficat) prinscăderea sideremiei şi a încorporării Fe marcat în Hb. Creşterea fixării Fe în depozite stabile, cu creşterea sintezei de feritină apare precoce în procesele inflamatorii. Sensul biologic al hiposideremiei pare afi un fenomen de apărare (inhibă creşterea bacteriană), iar stocarea macrofagică a fierului ar stimula anihilarea bacteriană de către acestea.

Anemiile hipocrome hipersideremice (anemii sideroblastice, anemii sideroacresctice)

Sunt caracterizate prin hipocromie şi/sau dimorfism eritrocitar (macrocitoză cu hipocromie), cu număr scăzut sau normal de reticulocite în periferie, în timp ce la nivel medular există sideroblaşti inelari, evidenţiată prin coloraţia Perls cu albastru de Prusia. Acest contrast între aspectul periferic şi cel medular este caracteristic pentru eritropoieza ineficientă cu hemoliză intramedulară şi bilirubinemie indirectă crescută fără hemoliză periferică.

Sideremia, turnover – ul şi clearance – ul Fe sunt crescute, ceea ce determină frecvent apariţia hemocromatozei secundare.

Tulburarea încorporării Fe în Hb pare a fi determinată de afectarea sintezei hemului.

În cadrul anemiilor sideroblastice se disting: forme primare şi forme secundare.

Dintre *anemiile sideroblastice primare* fac parte:

❶ *Anemiile sideroblastice ereditare* – tulburări genetice din care s-au desprins 2 forme:

➤ tipul I legat de sex, se transmite gonosomal recesiv, apare la adolescenţi şi este determinat de un deficit de coproporfirinoxidază şi/sau de un deficit de δ - aminolevulidehidrază;

➤ tipul II nelegat de sex la care perturbarea sintezei hemului este în etapa iniţială fiind blocată formarea acidului δ - aminolevulinic.

❷ *Anemia sideroblastică idiopatică primară dobândită* apare la adult, în jurul vârstei de 60 ani, are etiologie neprecizată şi mecanismul patogenic pare a fi o blocare a activităţii hemsintetazei deoarece cresc protoporfirina eritrocitară şi eliminările urinare de acid δ - aminolevulinic şi porfobilinogen. Evoluţia către leucemie acută monocitară, leucemie acută mieloidă sau eritremie acută sugerează încadrarea afecţiunii printre sindroamele mieloproliferative.

❸ *Anemiile cu răspuns la piridoxină* par a fi determinate de un deficit de activare a piridoxinei în piridoxalfosfat care duce la acumularea în exces a triptofanului cu eliminarea urinară crescută.

Scanned with OKEN Scanner

Anemiile sideroblastice secundare apar în artrita reumatoidă, neoplasme, alcoolism, saturnism, sindroame de malabsorbţie sau pot fi induse de unele medicamente: izoniazidă (cea mai frecventă cauză, după 4 – 6 luni de tratament), pirazinamidă, cicloserină. În formele secundare, prin tratamentul etiologic dispare şi stigmatul medular al bolii – sideroblaştii inelari – spre deosebire de formele primare în care ei se menţin.

3. ANEMIILE HEMOLITICE

Sunt anemiile periferice cele mai importante datorită numărului mare de etiologii posibile.

Ele se caracterizate prin scurtarea duratei de viaţă a hematiilor sub 100 zile, cu distrugere crescută extravasculară şi/sau intravasculară (în puseele hemolitice intense). Regenerarea compensatorie medulară poate masca distrugerea crescută de hematii în periferie astfel încât până la creşteri ale distrugerii periferice de 4 – 5 ori faţă de valorile fiziologice, hemoliza este compensată. Anemia apare numai când durata de viaţă a hematiilor scade sub 20-15 zile.

Creşterea producţiei eritrocitare se traduce în periferie (Fig.15) prin creşterea reticulocitozei (anemie regenerativă), iar la nivel medular prin hiperplazie. În cazurile cronice, hiperactivitatea eritropoietică determină deformarea diploei oaselor craniene.

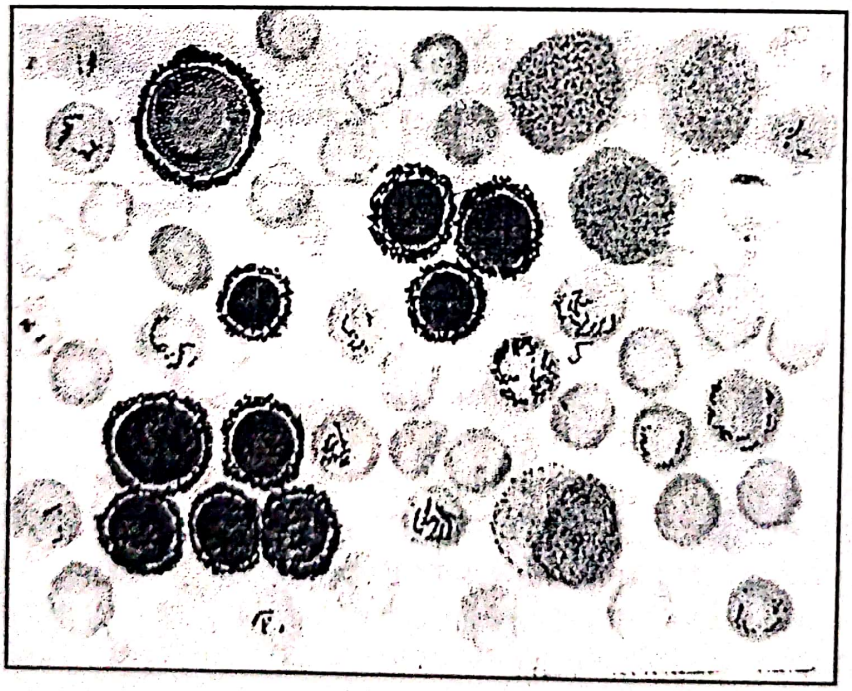


Fig.15: Frotiu de sânge periferic la un pacient cu microsferocitoză ereditară după un puseu acut de hemoliză (număr foarte mare de reticulocite – hematii tinere, cu granulaţii; coloraţie cu albastru Cresyl Brilliant)

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea hemolizei se traduce prin:

- creşterea valorilor bilirubinei neconjugate cu condiţia ca hemoliza să depăşească de peste 3 ori valorile fiziologice astfel încât să fie depăşite posibilităţile compensatorii de glucoronoconjugare hepatică;
- creşterea sideremiei peste 180-200 γ/dl.
- scăderea haptoglobinei prin creşterea distrugerii acesteia în condiţiile eliberării de Hb liberă în plasmă.

Susceptibilitatea crescută la hemoliză a hematiilor este determinată de diminuarea plasticităţii lor care duce la o sechestrare precoce în sinusoidele organelor bogate în sistem monocitomacrofagic cu distrugere extravasculară şi/sau la lezarea intensă a membranei eritrocitare cu distrugere intravsculară a hematiilor.

Mecanismele care determină scăderea plasticităţii hematiilor sunt multiple şi permit clasificarea etiopatogenică a anemiilor în:

- anemii de cauză intracorpusculară şi
- anemii de cauză extracorpusculară.

A. ANEMIILE HEMOLITICE INTRACORPUSCULARE

Sunt de regulă congenitale, fiind determinate de un defect transmis genetic:

- afectarea *membranei eritrocitare*: sferocitoza ereditară, eliptocitoza, acantocitoza, stomatocitoza,
- afectarea metabolismului eritrocitar: *enzimopatiile eritrocitare,*
- afectarea structurii hemoglobinei (*hemoglobinopatii* calitative ori cantitative).

Microsferocitoza ereditară (boala Minkowski – Cahuffard)

Sferocitoza este determinată de o anomalie transmisă genetic a unei proteine fibrilare contractile din membrana eritrocitară (spectrina) care, în această afecţiune are un număr scăzut de grupări –SH.

Această anomalie produce:

- alterarea proprietăţilor mecanice ale membranei (plasticitate, rezistenţă) prin exces de Ca^{2+} intramembranar şi intraeritrocitar, consecutiv deficitului de ATP;
- creşterea permeabilităţii membranare pentru Na^{+} care determină un flux crescut de Na^{+} şi consecutiv de apă, cu modificarea raportului suprafaţă/volum (sferocitoză).

Scanned with OKEN Scanner

Distrugerea hematiilor are loc predominant în sistemul monocitomacrofagic din microcirculaţia splenică (Fig.16), ceea ce explică *splenomegalia* şi ameliorarea spectaculoasă a bolii după splenectomie.

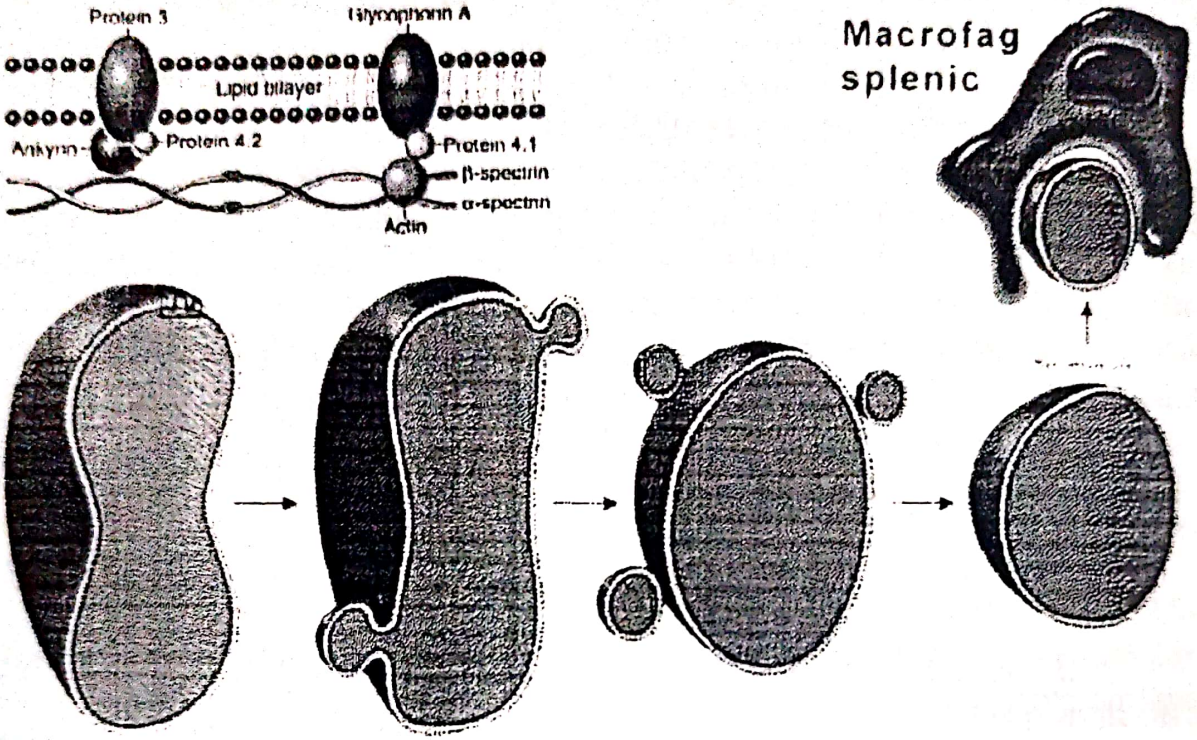


Fig.16: *Reprezentarea schematică a citoscheletului membranei eritrocitare şi efectul alterării acestuia asupra formei şi rezistenţei hematiilor. Prin sfericizare, hematiile îşi pierd elasticitatea şi suferă hemoliză precoce la nivelul microcirculaţiei splenice, urmată de fagocitoză. După Kumar, Kotran, Robbins: Basic Pathology, sixth edition, 1997, pg.344*

Boala se transmite autosomal dominant, bolnavii fiind heterozigoţi pentru gena patologică şi afecţiunea apărând la 50 % din descendenţi.

Boala se caracterizează prin anemie moderată (agravată după crizele de deglobulizare) cu microsferocitoză, reticulocitoză crescută, icter acoluric şi splenomegalie. Apariţia precoce determină dismorfisme cranio - faciale (frunte olimpiană, craniu în turn) şi, dacă se întârzie efectuarea splenectomiei, dezvoltarea întârziată staturo – ponderală, intelectuală şi a pubertăţii.

Crizele de deglobulizare au intensitate şi manifestări variabile de la stare de rău general, sindrom febril, dureri abdominale, intensificarea icterului până la colaps şi comă.

Scanned with OKEN Scanner

Printre complicaţii se citează litiaza biliară pigmentară, cel mai adesea latentă şi ulcerele de gambă cu localizare supramaleolară internă (consecutive trombozelor venoase).

Eliptocitoza ereditară (ovalocitoza ereditară)

Ovalocitoza este caracterizată prin prezenţa în circulaţia periferică de ovalocite datorită alterării membranei eritrocitare. Boala se transmite autosomal dominant printr-o genă cu penetranţă incompletă, localizată pe acelaşi cromozom ca şi genele grupului Rh. Hemoliza este în general bine compensată prin hiperfuncţie medulară (cu eritroblaşti normali şi reticulocitoză crescută în periferie). Nu apare anemie şi nici icter, iar crizele de deglobulizare sunt rare şi uşoare.

Anemiile hemolitice prin enzimopatii

Sunt anemii hemolitice intracorpusculare prin deficitul, cu determinism genetic, al unor enzime eritrocitare (Fig.18) implicate în:

- ciclul Embden – Meyerhof (deficit de piruvatkinază, hexokinază, glucozofosfatizomerază, triozofosfatizomerază, fosfofructo-kinază, fosfogliceromutază),
- ciclul pentozelor (deficit de glucoză - 6 -fosfatdehidrogenază),
- sau în activităţile antioxidante din eritrocit (deficite de glutationsintetază, glutationperoxidază).

Incidenţa acestor forme de anemie este redusă pentru majoritatea deficitelor sus citate. Transmiterea lor se face autosomal recesiv cu excepţia deficitului de glucoză - 6 -fosfatdehidrogenază şi a celui de fosfogliceromutază care se transmit gonosomal (legat de cromozomul X) recesiv.

Deficitul de glucoză - 6 -fosfatdehidrogenază (G – 6 – PD)

Este mai frecvent în anumite zone geografice. Diversele variante enzimatice sunt caracterizate prin mobilitatea electroforetică şi proprietăţile fizico – chimice diferite.

❶ Tipul negroid de defect al G - 6 – PD este caracterizat prin niveluri enzimatice de numai 10 % din valorile fiziologice şi apariţia hemolizei după expunere la droguri oxidante (în special antimalarice).

❷ Tipul mediteranian de deficit enzimatic este caracterizat la homozigoţi prin niveluri mai reduse ale activităţii G–6–PD de 0 – 7 %, susceptibilitate la icter neonatal şi sensibilitate la administrarea de medicamenteşi precum şi prin ingestia de Vicia fava (fasole bob).

Expunerea la droguri oxidante, ingestia de Vicia fava şi/sau infecţiile bacteriene sau virale (probabil prin acţiunea oxidantă a peroxidului de hidrogen produs în exces de granulocitele mobilizate) se produce o criză hemolitică acută cu hemoglobinurie (Fig.17).

Scanned with OKEN Scanner

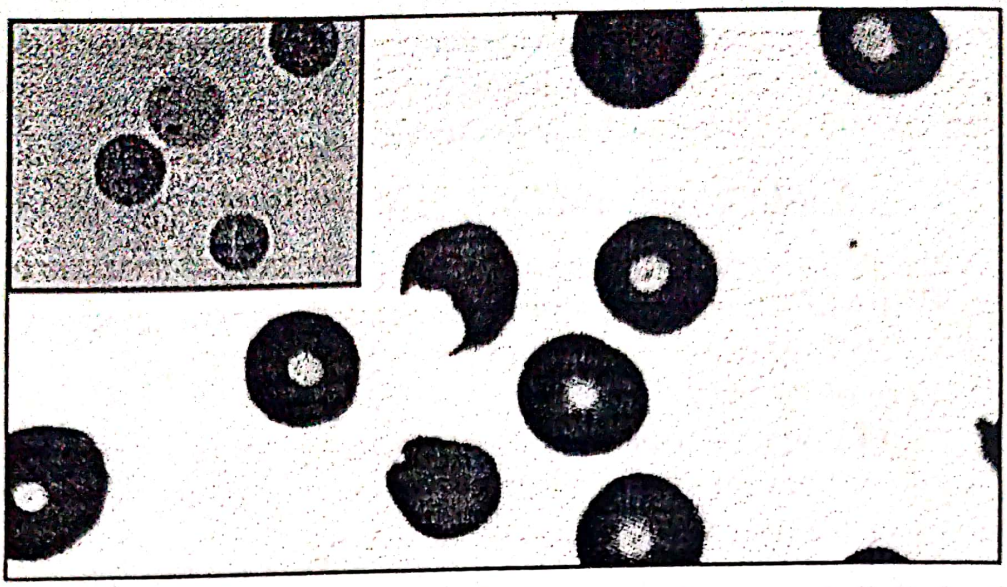


Fig.17: Frotiu de sânge periferic de la un pacient cu deficit de G-6–PD după expunerea la un medicament oxidant. În colțul din stg. sus se observă hematii cu corpi Heinz (precipitarea hemoglobinei denaturate). Se observă hematii fracturate ("bite cells")

Deficitul de piruvatkinază (PK)

Determină tabloul unei anemii hemolitice cronice deoarece defectul de metabolizare eritrocitară a glucozei duce la diminuarea producției intraeritrocitare de ATP şi la creşterea nivelurilor de 2,3 – DPG. Curba de disociere a HbO_2 este deviată la dreapta şi consecutiv, creşte toleranța la hipoxie tisulară chiar în prezența unor niveluri joase ale Hb.

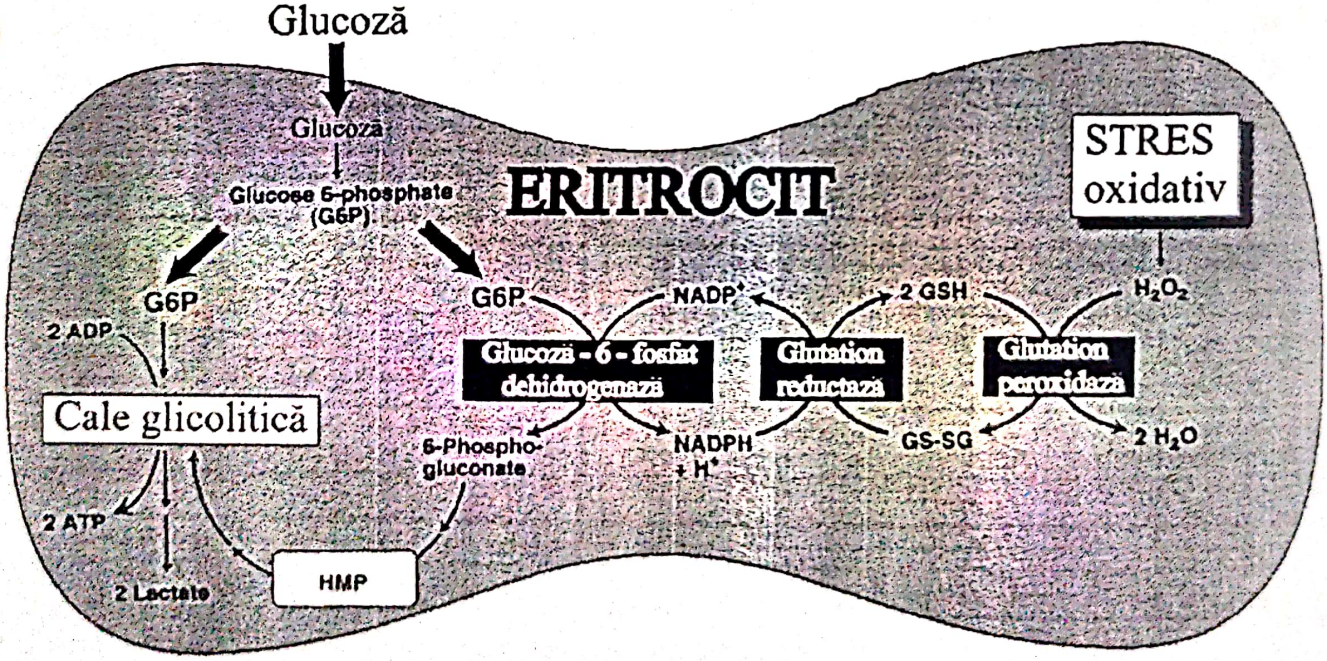


Fig.18: Enzimele intraeritrocitare implicate în patogeneza anemiilor hemolitice. Producerea în exces de radicali liberi declanşează criza hemolitică.

Scanned with OKEN Scanner

HEMOGLOBINOPATIILE

Includ totalitatea afectărilor genetic determinate ale sintezei lanțurilor polipeptidice ale globinei, atât sub raport cantitativ (talasemiile) cât şi calitativ (hemoglobinele C, D, E, S instabile). Prezența Hb anormale induce o susceptibilitate crescută la agenții hemolitici, ceea ce justifică încadrarea lor de către majoritatea autorilor între anemiile hemolitice prin defect intracorpuscular.

Talasemiile (hemoglobinopatii cantitative)

Sunt un grup heterogen de anemii hipocrome cu gravitate variabilă, răspândite în regiunile tropicale şi subtropicale ale globului, care rezultă din deficitul producției unui anumit lanț polipeptidic din structura globinei. Aceasta se poate produce prin absența unei gene structurale (ADN) prin blocarea sintezei mARN de către o genă structurală normală sau prin anomalii ale mARN.

α - talasemiile sunt caracterizate prin afectarea în grad variabil a sintezei de lanțuri α, ceea ce alterează producția de Hb atât în viața fetală cât şi postnatal.

În viața fetală lipsa sintezei lanțurilor α duce la sinteza în exces de lanțuri γ, care formează tetramerii γ_4 caracteristici pentru Hb Bart. În formele severe (homozigote) feții purtători ai acestui defect mor între 28 – 30 săptămâni de gestație cu hidrops, în timp ce formele medii (heterozigote) sunt detectate la naştere prin cantitățile crescute de Hb Bart.

În viața postnatală, deficiența sintezei lanțurilor α duce la sinteza în exces de tetrameri β_4 caracteristici pentru HbH. Atât Hb Bart cât şi HbH sunt ineficiente în transportul oxigenului şi instabile fizico – chimic, conferind hematiilor o susceptibilitate crescută la hemoliză.

β - talasemiile sunt determinate nu de absența vreunei gene structurale (ADN), ci de o anomalie în transcripția, translația sau transportul mARN de la nucleu la citoplasmă. S-au descris 3 tipuri de β - talasemie în funcție de prezența lanțurilor β şi γ. Severitatea afectării clinice este dependentă de starea de homozigot sau heterozigot pentru gena anormală. În β^0 – talasemie nu sunt produse lanțuri β, în timp ce în β^+ - talasemie sunt produse mici cantități de lanțuri β.

Pacienții homozigoți pentru β^0 şi variante β^+ severe prezintă forme clinice majore de talasemie (anemie Cooley). Variantele β^+, mai puțin severe, prezintă în stare homozigotă un sindrom clinic de talasemie intermediară.

Scanned with OKEN Scanner

Variantele δβ sunt mai puţin severe decât variantele β^o deoarece creşte producţia de lanţuri γ, determinând cantităţi circulante substanţiale de HbF.

Purtătorii heterozigoţi ai oricăror din aceste gene sunt în general asimptomatici, având talasemie minoră cu microcitoză şi hopocromie.

În formele homozigote, în paralel cu scăderea postnatală a producţiei de lanţuri se dezvoltă treptat o anemie hipocromă şi hepato – splenomegalie.

Rata de sinteză a lanţurilor este crescută în măduvă determinând un exces de lanţuri instabile cu tendinţă la precipitare şi alterarea hematiilor cu hemoliză marcată. Activitatea eritropoietică intensă şi ineficientă determină expansiunea măduvei osoase cu anomalii scheletice, întârzierea creşterii şi dezvoltării psihomotorii.

Hemoglobinopatiile calitative

Sunt Hb care diferă de Hb normală prin structura globinei ce se poate altera prin mai multe mecanisme genetice:

- mutaţie punctiformă prin care un codon din ADN genomic este înlocuit cu altul şi, consecutiv, un aminoacid dintr-un lanţ (α, β, γ, sau δ) al globinei (în forma heterozigotă) sau dintr-o pereche de lanţuri ale globinei (în forma homozigotă) este înlocuit cu un altul.
- deleţia prin care se pierd unul sau mai mulţi codoni dintr-o genă structurală, aceasta ducând la lipsa unor aminoacizi dintr-un lanţ.

S-au descris peste 400 Hb anormale care se transmit genetic după modul autosomal codomonant.

Manifestările clinice în hemoglobinopatii sunt diferite în funcţie de repercursiunile anomaliilor structurale asupra aspectului conformaţional al Hb şi consecutiv asupra funcţiei acesteia.

Anemia hemolitică este prezentă în hemoglobinopatiile cu HbS, HbC, HbE, HbD şi cu Hb instabile. Anomaliile structurale în această categorie de hemoglobinopatii determină modificarea configuraţiei spaţiale a catenelor globinei cu alterarea buzunarului exterior în care este situat hemul şi a contactului $\alpha_1\beta_1$. Acestea determină instabilitatea Hb cu deformarea consecutivă a eritrocitelor şi formarea de corpi Heinz.

Siclemia (drepanocitoza, anemia falciformă, hemoglobinoza S)

Este o hemoglobinopatie calitativă în care, consecutiv unei mutaţii punctiforme, codonul ADN pentru acid glutamic este transcris eronat în mARN astfel încât în lanţurile β acidul glutamic din poziţia 6 este înlocuit cu valină.

Scanned with OKEN Scanner

Există o corelaţie strânsă între cantitatea de HbS din hematii şi susceptibilitatea lor la siclizare. La pacienţii cu boală clinic manifestă hematiile conţin cca 90 % HbS.

Structura şi funcţia globală a HbS este asemănătoare cu a HbA în stare oxigenată. Forma deoxi – HbS în soluţii concentrate diferă semnificativ de HbA deoarece in vitro şi probabil şi in vivo, ea devine aproape insolubilă, agregând în polimeri lungi formaţi din tetrameri de Hb care se constituie într-un gel paracristalin intracelular. Prezenţa gelului stă la baza fenomenului de siclizare modificând aspectul hematiilor care iau formă de seceră. Reoxigenarea determină revenirea la forma normală a unei părţi din hematii, dar există o populaţie eritrocitară siclizată ireversibil (între 5 – 50 % din total).

Manifestările clinice majore ale siclemiei sunt:

- ➤ anemia hemolitică care poate produce:
  - icter,
  - colelitiază,
  - osteoporoză,
  - hemosideroză;
- ➤ crizele vaso-ocluzive care produc:
  - sindroame dureroase intense şi
  - alterări organice prin ischemie tisulară şi necroză consecutivă cu infarcte osoase, pulmonare, mezenterice, cerebrale, renale sau cutanate.

b. Anemiile hemolitice extracorpusculare

Sunt în general dobândite, producându-se prin acţiunea asupra hematiilor normale a unor variaţi factori hemolizanţi (agenţi infecţioşi, chimici, fizici, anticorpi) în parte necunoscuţi (anemiile hemolitice extracorpusculare din unele splenomegalii, tumori ovariene maligne, uremie, hepatopatii, purpura trombocitopenică trombotică).

Mecanismele patogenice ale hemolizei în aceste situaţii pot fi:

- mecanice
- toxice
- imunologice.

❶ *Anemiile hemolitice extracorpusculare mecanice*

Sunt determinate de distrugerea membranei eritrocitare, consecutiv traumatizării sale în microcirculaţie (anemii microangiopatice) sau în cord şi vasele mari.

Scanned with OKEN Scanner

Anemiile microangiopatice

Sunt caracterizate prin prezența în sânge a eritrocitelor fragmentate (în coif, triunghiulare, crenelate) în proporție de peste 15 % (Fig.19), reticulocitoză crescută asociate cu sindrom hemoragic prin coagulopatie de consum şi sindrom icteric consecutiv hiperhemolizei predominant intravasculare.

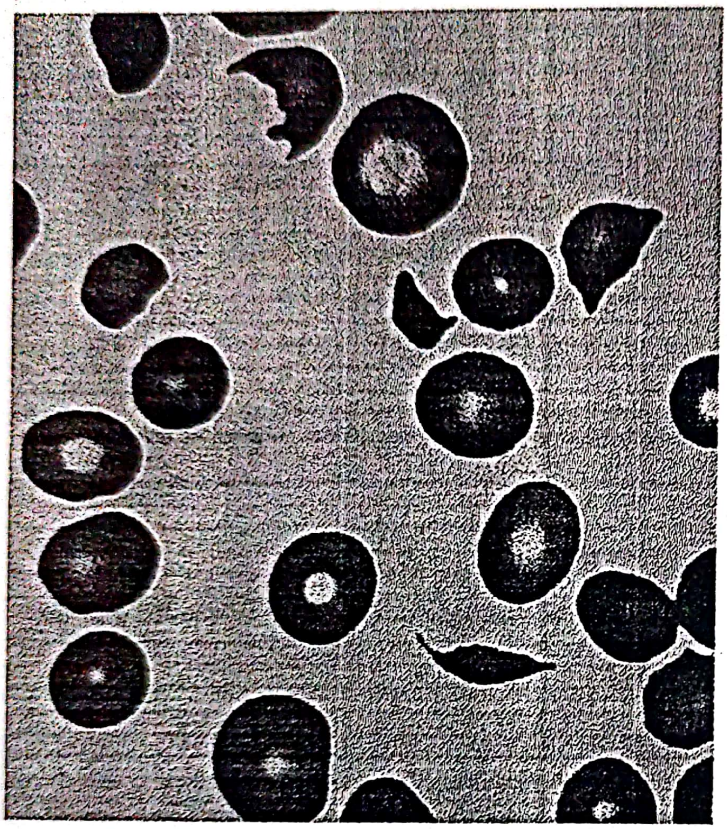


***Fig.19**: Anemie hemolitică microangiopatică (sindromul hemolitic uremic sau/şi C.I.D. determină fragmentarea hematiilor în urma trecerii lor prin rețeaua de fibrină)*

Aceste anemii însoțesc numeroase situații patologice în care există un proces de coagulare intravasculară diseminată (septicemii, purpură fulminans, unele leucemii, deslipire prematură de placentă, hemangiom gigant, hemangiom hepatic, hipertensiuni pulmonare primare) şi/sau microangiopatii (diabet zaharat, hipertensiune arterială malignă, glomerulonefrită acută, lupus eritematos sistemic, periarterită nodoasă, sclerodermie, amiloidoză sistemică, uremie).

Alterarea vasculară primară sau secundară coagulării intravasculare diseminate determină formarea intravasculară în exces de *filamente de fibrină care lezează membrana hematiilor circulante*. Unele dintre hematiile lezate sunt captate rapid de macrofagele din splină şi hemolizate la acel nivel, în timp ce altele suferă un proces de cicatrizare a membranei cu microsferocitoză, prin alterarea raportului normal suprafață/volum şi consecutiv scăderea plasticității care le face mai susceptibile la lezări ulterioare. Distrugerea eritrocitelor întreține un cerc patogenic secundar prin eliberarea de ADP şi material fosfolipidic cu rol de amplificare a tromboplastinoformării.

Scanned with OKEN Scanner

Anemiile prin traumatizarea eritrocitelor în cord şi vasele mari (prin proteze valvulare)

Aceste tipuri de anemii hemolitice apar prin creşterea frecării în circulaţie consecutiv creşterii presiunii de ejecţie ventriculară (stenoză aortică strânsă) şi/sau a apariţiei unui regim turbulent de curgere (proteze valvulare, defect septal, dialize repetate la bolnavii cu insuficienţă renală cronică).

❷ *Anemiile hemolitice toxice*

Sunt determinate de acţiunea unor substanţe sintetice şi a unor medicamente, precum şi a unor substanţe toxice naturale (toxine hemolitice microbiene, substanţe vegetale, veninuri de şerpi) asupra membranei eritrocitare sau asupra metabolismului eritrocitar.

Membrana eritrocitară este afectată prin acţiunea substanţelor toxice asupra lipoproteinelor din constituţia sa:

- fixare pe cefaline (unii detergenţi anionici);
- fixare pe grupările polare lipidice (benzen, toluen, cloroform, tetraclorură de carbon);
- legarea colesterolului (digitonină, saponină, unii detergenţi cationici);
- transformarea lecitinei în lizolecitină (unele veninuri de şerpi).

Modificările citate determină o hiperpermeabilitate membranară cu influx de Na^+ şi secundar de apă şi eflux de Hb care duc la alterarea raportului suprafaţă/ volum, iar aceasta produce scăderea plasticităţii eritrocitelor cu fragilizare şi liză consecutivă la trecerile prin capilare.

❸ *Anemiile hemolitice imunologice*

Se caracterizează prin pozitivitatea testului Coombs direct sau indirect care arată prezenţa pe eritrocite a imunoglobulinelor şi/sau a complementului.

În această categorie se încadrează anemiile hemolitice:

- posttransfuzionale,
- izoimune,
- imunoalergice şi
- autoimune.

Anemia hemolitică posttransfuzională (hemoliza prin incompatibilitate de grup sanguin)

Este determinată de transfuzia sângelui incompatibil:

- în sistemul AB0,

Scanned with OKEN Scanner

- în sistemul Rh la subiecţii Rh negativi izoimunizaţi (cu aglutinine anti – D),
- în sistemul Kell consecutiv existenţei anticorpilor anti – Kell.

În general, aceste accidente sunt rare astăzi datorită determinării obligatorii atât a grupului sanguin cât şi a compatibilităţii directe in vitro şi in vivo.

Accidentele cele mai grave survin prin incompatibilitate în sistemul AB0 (izoaglutinine naturale alfa şi beta), severitatea lor depinzând de gradul de incompatibilitate, reactivitatea individuală.

În cazurile cu hemoliză masivă apar:

- stare de şoc,
- insuficienţă hepato – renală severă,
- coagulopatie de consum (CID) care duce la comă profundă urmată de moarte.

În cazurile mai puţin severe hemoliza marcată determină insuficienţa renală acută prin hipoperfuzie renală şi precipitare intratubulară de Hb în condiţiile de osmolaritate urinară crescută. Este posibil ca şi transfuzarea sângelui 0 (I) în cantităţi mari să determine hemoliza eritrocitelor primitorului în cazul în care sângele transfuzat are un titru neobişnuit de mare de izoaglutinine alfa şi beta (adică anti – A şi anti – B); aceştia sunt aşa zişii "donatori universali periculoşi".

Anemiile hemolitice izoimune

Sunt exemplificate de boală hemolitică neonatală determinată cel mai frecvent de incompatibilitatea:

- în sistemul AB0 (cel mai adesea mamă grup 0 (I) cu izoanticorpi imuni anti – A_2),
- în sistemul Rh (izoanticorpi imuni anti – D)
- sau mai rar în sistemele Kidd sau Duffy.

Izoimunizarea maternă printr-un antigen eritrocitar absent de pe eritrocitele proprii se produce prin naşterea sau avortul unui făt ale cărui hematii având antigenul respectiv moştenit pe linie paternă, trec în circulaţia maternă sau prin transfuzii de sânge cu eritrocite ce au antigenul respectiv.

La o sarcină ulterioară anticorpii materni trec transplacentar în circulaţia fetală determinând, în funcţie de titru, hemoliza hematiilor fetale cu moarte fetală intrauterină prin hidrops, consecutiv insuficienţei cardiace anemice, icter nuclear cu sechele neurologice sau numai icter neonatal precoce.

Testul Coombs direct este intens pozitiv în hemolizele consecutive izoimunizătii în sistemele Rh, Kell, Kidd, Duffy.

Scanned with OKEN Scanner

Anemiile hemolitice imunoalergice

Sunt produse de medicamente, eritrocitul fiind sediul unei reacţii îndreptate împotriva unui antigen extraeritrocitar medicamentos.

S-au descris 3 tipuri de astfel de anemii:

❶ *Tipul haptenă* are ca model hemoliza imunoalergică la penicilină sau cefalotină, produsă prin fixarea solidă a antigenului pe membrana eritrocitară (legătură covalentă cu produsul de degradare benzipeniciloil). Anticorpii antipenicilină de tip IgG se fixează pe eritrocit prin intermediul antigenului şi produc hemoliză progresivă, predominant intratisulară.

❷ *Tipul martor inocent* apare după numeroase medicamente: chinină, chinidină, PAS, fenacetină, izoniazidă, clorpromazină, clorpropramid, tolbutamidă, melphalan, insulină, rifampicină.

În plasmă se formează complexe antigen – anticorp în care medicamentul este antigenul, complexe ce se fixează pe hematie determinând activarea complementului (testul Coombs direct). Deşi titrul anticorpilor este redus, hemoliza în general intravasculară este brutală deoarece complexele eliberate de pe eritrocitele afectate se fixează şi pe alte eritrocite pe care le lizează.

❸ *Tipul alfa - metildopa* este caracterizat prin testul Coombs direct de tip anti – IgG pozitiv şi prin faptul că anticorpii nu reacţionează cu medicamentul direct sau fixat pe membrana eritrocitară, ci cu antigeni ai sistemului Rh de pe eritrocitele bolnavului. Este probabil o reacţie încrucişată în care un agent exogen (medicamentul) determină producţia de anticorpi faţă de eritrocitele proprii, ceea ce face ca acest tip de anemie să fie încadrat astăzi printre anemiile hemolitice autoimune. Testul Coombs este pozitiv la 10 – 20 % din bolnavii trataţi cu alfa – metildopa, în timp ce anemia hemolitică survine numai la 1 % dintre aceştia.

Anemiile hemolitice autoimune (AHAI)

Constituie grupul patogenic cel mai frecvent dintre anemiile hemolitice extracorpusculare şi se caracterizează prin pozitivitatea testului Cooms direct şi prin evidenţierea pe hematii sau în ser a anticorpilor îndreptaţi împotriva unui antigen normal eritrocitar. Prin extensie se încadrează printre anemiile hemolitice autoimune toate anemiile cu test Coombs direct de tip anti – C' pozitiv cu sau fără anticorpi decelabili în ser şi fără cauză imunoalergică. Ele au incidenţă mai mare la copil înainte de 4 ani şi în special la adult după 50 ani, aceata reflectând probabil imaturitatea şi, respectiv, fragilitatea

Scanned with OKEN Scanner

echilibrului mecanismelor de supraveghere imunologică la cele două extreme ale vieții.

Cel mai adesea sunt idiopatice şi izolate, dar pot să apară şi în:
- unele boli virale: pneumopatie cu mycoplasma, mononucleoză infecțioasă, infecție cu citomegalovirus, hepatită;
- după ingestia unor medicamente : alfa – metildopa, L – dopa;
- în tumori ovariene maligne;
- asociate unor hemopatii maligne: leucemie limfoidă cronică, boală Waldenström, boală Hodgkin, alte limfoame;
- asociate unor boli autoimune: lupus eritematos sistemic, sclerodermie.

AHAI de origine virală sunt în general acute şi complet curabile, cele medicamentoase cedează la încetarea administrării drogului declanşant, iar cele prin tumoră ovariană dispar după ablația acesteia dacă nu există metastaze, în timp ce AHAI idiopatice şi cele asociate cu o boală autoimună sau o hemopatie malignă sunt în general cronice.

Patogenia apariției antoanticorpilor şi deci a instalării autoimunității este discutată încă şi pare diferită în diferitele categorii de AHAI. Trebuie specificat că în toate cazurile autoimunizarea ar rezulta dintr-o anomalie a sistemului imunitar (autoanticorpii fiind îndreptați împotriva unor structuri antigenice prezente în condiții normale pe suprafața eritrocitelor).

În AHAI secundare infecțiilor virale sau prin sensibilizare la medicamente, fixarea particulelor virale sau a substanțelor chimice pe membrana eritrocitară ar putea să determine:

- formarea unui complex imunogen nou prin combinare cu structurile prezente pe suprafața hematiei sau
- demascarea unor antigene slabe de pe suprafața hematiei.

În unele infecții microbiene sau virale (infecții cu Mycoplasma pneumoniae) sau în unele neoplasme (ovarian, gastric) este incriminată apariția unor structuri antigenice anormale apropiate de cel prezente în mod normal pe suprafața hematiei, structuri care induc formarea de anticorpi ce reacționează încrucişat cu antigenele eritrocitare, adică se comportă ca anticorpi.

În AHAI din cadrul sindroamelor limfoproliferative maligne este probabilă o alterare a mecanismelor imune celulare, ca urmare ar prolifera şi unele clone celulare care în mod normal sunt interzise (cele răspunzătoare de toleranța la self conform teoriei selecției clonale), determinând apariția anticorpilor față de propriile antigene eritrocitare.

În AHAI din cadrul bolilor autoimune şi din sindroamele de deficit imun, patogenia apariției autoanticorpilor este legată cu mare

Scanned with OKEN Scanner

probabilitate de alterarea mecanismelor homeostaziei imune cu scăderea toleranței față de structurile self.

Patogenia hemolizei în AHAI este determinată de fixarea autoanticorpilor pe antigenii țintă de la suprafața membranei, producând prin mecanisme diferite o diminuare a plasticității hematiei cu sau fără modificări de permeabilitate. Procesul decurge diferit (hemoliză intravasculară excepțional sau intratisulară cel mai adesea, consecutivă imunoaderenței sau aderenței opsonice), în funcție de tipul de anticorp care sensibilizează hematia, de fixarea sau nu a complementului.

Simptomatologia AHAI idiopatice cu *anticorpi la cald* este cea a unei anemii hemolitice cronice cu semne de regenerare crescută în periferie şi la nivel medular.

În AHAI cu *anticorpi la rece*, la semnele clinice şi biologice de hemoliză cronică se supraadaugă şi simptome Raynaud cu acroasfixie, crize de hemoglobinurie, hemosiderinurie.

D. ANEMIA POSTHEMORAGICĂ ACUTĂ

Este în general normocromă şi se instalează la 3 – 5 zile după o hemoragie acută care s-a oprit spontan sau a fost oprită medical. Hemoragia acută determină tulburări imediate dependente de:

- cantitatea de sânge pierdut,
- ritmul sângerării şi
- reactivitatea organismului.

Tabloul clinic este dominat de simptomele şi semnele hipovolemiei cu insuficiență circulatorie acută periferică, iar dacă cantitatea de sânge pierdut depăşeşte 30 % din masa volemică se produce şoc hemoragic grav.

Mecanismele compensatorii puse în joc (centralizarea circulației, hemodiluția) fac ca după oprirea hemoragiei numărul de hematii, hematocritul şi Hb să înceapă să scadă timp de 3 – 5 zile prin hemodiluție, paralel cu refacerea volemiei.

Creşterea numărului de trombocite se instalează rapid după debutul sângerării (în prima oră), iar la 2- 6 ore apare leucocitoză prin creşterea tranzitorie (3 – 4 zile) a granulocitelor datorită mobilizării lor atât din sectorul microcirculației (prin stimul catecolaminic) cât şi din măduva hematopoietică (prin stimul cortizolic).

În corelație cu scăderea liniară a hematocritului se produce o creştere logaritmică a producției de eritropoietină care stimulează măduva eritropoietică imprimându-i un caracter puternic regenerativ, care în periferie se exteriorizează prin *reticulocitoză crescută* (uneori

Scanned with OKEN Scanner

chiar eritroblastoză), anizocitoză cu macrocitoză şi policromatofilie pe frotiu (Fig.20).

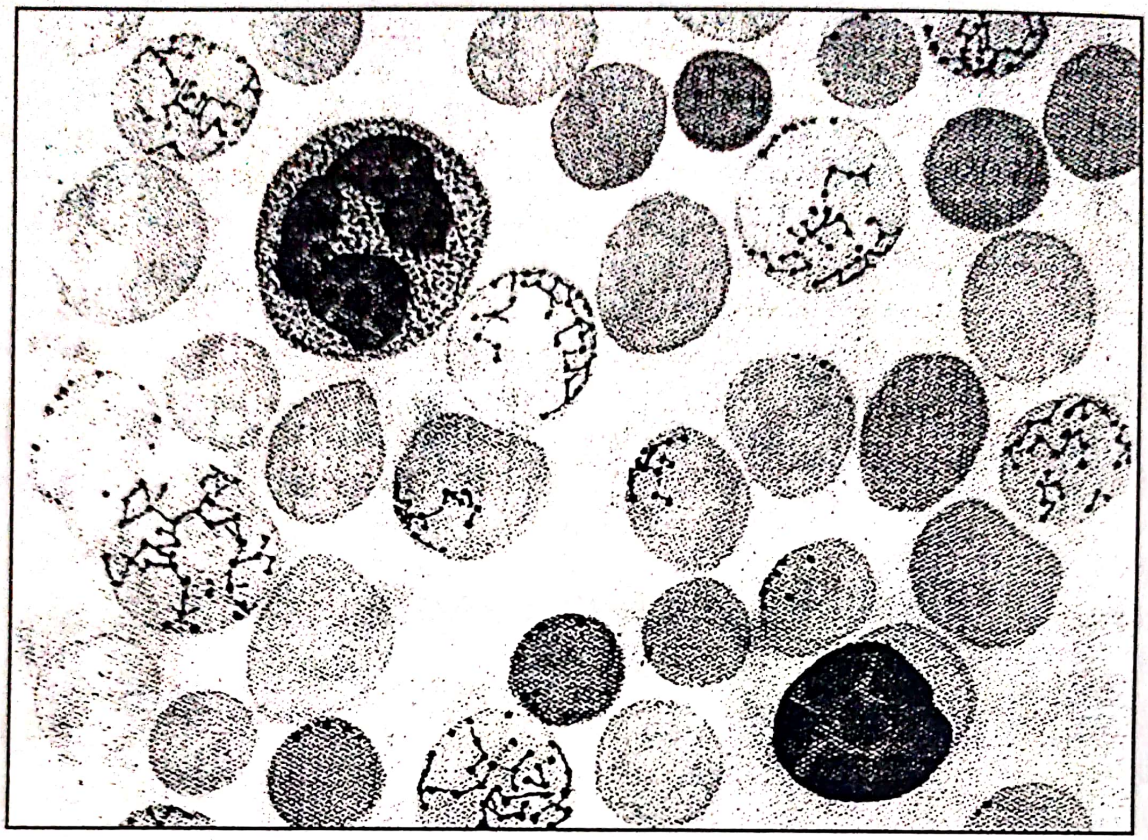


Fig.20: Anemie post hemoragie acută (număr foarte crescut de reticulocite, un eritroblast, anizocitoză cu macrocitoză.

Pe lângă manifestările sindromului anemic în hemoragiile interne neexteriorizate se adaugă semne clinice şi biologice de hemoliză, iar în hemoragiile digestive se adaugă semne clinice şi biologice de azotemie extrarenală, prin creşterea absorbţiei intestinale a produşilor azotaţi neproteici.

Refacerea după o hemoragie acută este în funcţie de aportul proteic şi de integritatea depozitelor de fier şi în condiţii obişnuite reticulocitoza revine la normal după 10 – 14 zile, iar eritronul revine la parametrii fiziologici după 30 – 35 zile.

B. POLIGLOBULII

Poliglobulia traduce, din punct de vedere fiziopatologic, un răspuns reacţional al măduvei hematogene la o hipoxie tisulară sau un proces tumoral displazic.

Poliglobuliile adevărate trebuie diferenţiate de pseudopoliglobulii a căror mecanism de producere constă într-o scădere anormală a

Scanned with OKEN Scanner

plasmei, cu creşterea relativă a hematiilor pe unitate de volum (îngroşare a sângelui).

Condiţiile de apariţie a psudopoliglobuliilor sunt:

- vărsături incoercibile,
- diarei severe prelungite,
- aport insuficient de lichide,
- pierderi mari de lichide,
- şoc traumatic.

Clasificarea poliglobuliilor:

❶ Poliglobulii simptomatice, ce apar prin:

- Saturaţie deficitară cu oxigen a sângelui arterial ca urmare a scăderii presiunii în oxigen a aerului atmosferic sau prin ventilaţie pulmonară insuficientă.
- Tulburări cardio-vasculare cianogene (cu shunt)
- Tulburări în formarea hemoglobinei (methemoglobină, carboxihemoglobină).
- Tumori secretante de eritropoietină.

❷ Poliglobulia esenţială (policitemia vera sau boala Vaquez).

Poliglobuliile simptomatice

Sunt poliglobuliile cele cele mai frecvent întâlnite. Hematoza insuficientă, de cauze diferite, determină o stimulare a măduvei hematogene. Orice poliglobulie traduce, de fapt, o hiperactivitate eritropoietică datorită eliberării crescute de eritropoietină de la nivelul ţesuturilor hipoxice.

În poliglobuliile de mare altitudine, hematiile ating 7 500 000 – 8 000 000/mmc. Distrucţia de hematii este mare, ceea ce duce la o creştere a bilirubinei directe în sânge. Boala îmbracă un aspect eritremic şi emfizematos manifestându-se prin cianoză, dispnee, capacitate vitală diminuată, torace globulos.

În emfizemul pulmonar, tuberculoză, astm bronşic, scleroză pulmonară, bronşiectazii, silicoză, etc, ventilaţia pulmonară imperfectă determină poliblobulie însoţită de cianoză.

În sindromul Ayerza, poliglobulia atinge valori foarte mari, de 8 – 9 000 000/mmc. Afecţiunea se manifestă ca o boală cronică cardiacă (cardiacii negri), cu dispnee, cianoză intensă, degete hipocratice, somnolenţă, hemoptizie.

În bolile cardiace congenitale saturaţia în oxigen a sângelui arterial scade sub 35%. Însuficienta oxigenare a măduvei hematopoietice duce la o hiperactivitate a acesteia, toată măduva devenind roşie. Hematocritul este foarte crescut atingând 86%. Volumul total plasmatic poate fi scăzut însă volumul sanguin total

Scanned with OKEN Scanner

creşte, din cauza masei eritrocitare extrem de crescute. Bilirubinemia şi sideremia sunt crescute.

Poliglobulii simptomatice apar şi în caz de shunt parţial între circulaţia generală şi pulmonară, ca în stenoza pulmonară complicată adesea cu defect ventricular sau atrial, în persistenţa de canal arterial, în transpoziţia vaselor mari, tetralogia Fallot, etc.

Poliglobulii moderate survin şi în bolile cardiace cronice dobândite care evoluează cu stază accentuată. Poliglobulia depinde de capacitatea funcţională a cordului dar şi de răspunsul organului hematopoietic. Aceşti cardiaci, puşi să respire oxigen, îşi reduc poliglobulia.

Sub acţiunea unor substanţe methemoglobinizante (anilină, nitrobenzen, fenacetină), o parte din hemoglobină este improprie pentru transportul de oxigen. Dacă aceste substanţe acţionează un timp îndelungat, hiperactivitatea eritropoietică compensatorie este urmată de poliglobulie.

Intoxicaţia cronică cu oxid de carbon, prin transformarea unei cantităţi de Hb în carboxihemoglobină inactivă pentru respiraţie, determină prin acelaşi mecanism apariţia unei poliglobulii.

Policitemia esenţială (policitemia vera)

Este o boală "clonală" a celulelor stem hematopoietice.

Face parte din grupul bolilor mieloproliferative cronice, (leucemia granulocitară cronică, trombocitemia hemoragica şi MMM-metaplazie mieloidă cu mielofibroză).

Celulele stem clonale prolifereaza autonom generand cantitati mari de eritrocite, granulocite si trombocite.

Rezultă panmieloza manifestata printr-o pancitoza sanguina însoţită în mod variabil de un proces de mielofibroză cu metaplazie mieloidă ectopică.

Iniţial, creşterea producţiei medulare de eritrocite este predominenta, ceea ce induce creşterea masei eritrocitare, hipervîscozitate, hipervolemie cu repercursiuni hemodinamice importante şi eritroză.

Tabloul sangvin este completat cu

- grade variate de leucocitoză (cu neutrofilie şi bazofilie)
- trombocitoza.

Bazofilia explică histaminemia crescută, cauza probabilă a asocierii ulcerului peptic şi a pruritului accentuat de baie calda.

Hiperplachetoza explică riscul crescut pentru tromboze venoase şi tromboembolism.

Scanned with OKEN Scanner

Mărirea splinei (singurul semn clinic cu valoare diagnostică), prezentă la 90 % din bolnavi, este determinată de angorjarea ei cu sange şi de proliferarea locală fibroblastica şi hematopoietică. Cu timpul se produce creşterea cantităţii de ţesut fibros în măduvă cu reducerea proportională a ţesutului hematoformator şi apariţia de focare ectopice de hematopoieza în splină, ficat.

Evoluează spre MMM (metaplazie mieloidă cu mielofibroză) sau spre leucemii acute nonlimfoblastice. Riscul apariţiei acestor complicatii grave este mai mare la pacienţii care au urmat tratamente citostatice sau care prezinta leziuni cromozomiale multiple.

Boala este frecventă între 50 şi 60 de ani, cu uşoară preponderenţă a sexului masculin.

Debutul clinic poate fi insidios (de obicei cu diverse tulburari neurologice ca cefalee persistenta, astenie, ameteli, scotoame, insomnii, parestezii, depresiune, confuzie) sau brusc (episod trombotic sau hemoragic - ambele legate de numarul crescut şi de calitatea functionala procoagulantă a trombocitelor). Trombozele sunt cele mai frecvente complicatii si principalele cauze de deces.

Prin definitie Ht şi volumul eritrocitar total sunt crescute, iar VSH scade, se produce hiperuricemie, hipervitaminemie B_{12} şi hipertranscombalaminemie. Mielofibroza poate fi decelata numai prin punctie - biopsie medulara.

Sangerarile digestive oculte si flebotomiile terapeutice pot conduce insa la o carenta in fier.

Evolutia naturala a PV cuprinde mai multe faze succesive, cu durata variabila de la caz la caz (luni - ani)

1. faza de eritrocitoza,
2. faza de epuizare compensata (cu valori eritrocitare normale),
3. faza de epuizare asociata cu MMM si eventual, leucemia acuta terminala.

Tratamentul este individualizat. Flebotomiile (emisiuni de sânge de 300 ml, repetate la 48 de ore până la reducerea Ht la valori normale) reprezintă prima manevră terapeutica. Efectele hemodinamice sunt imediate. In schimb, pruritul şi splenomegalia rămân neinfluenţate, iar leucocitoza şi trombocitoza se pot accentua, sporind riscul apariţiei trombozelor. Dacă sunt prezente semnele de panmieloză, se asociază chimioterapia citostatică. Splenectomia poate fi o soluţie utilă pentru cazurile la care se constituie o splenomegalie gigantă, compresivă, nereductibilă şi care sustrage din circulaţie cantităţi mari de elemente figurate. Terapia actuala a realizat o creştere a mediei supravieţuirii la aproximativ 10 – 15 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 3

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI LEUCOCITAR

Leucocitele sunt elemente figurate – celule sanguine normale - cu morfologie heterogenă, implicate în procesele de apărare ale organismului (fagocitoză şi imunitate) ce se formează prin hematopoieză. Cum celulele mature au o durată de viaţă limitată, este necesară înlocuirea lor continuă pentru menţinerea constantă a numărului de celule circulante. Cu excepţia limfocitului şi a macrofagului, celulele sanguine mature nu se pot divide. Din această cauză, reînnoirea lor, inclusiv a limfocitului şi macrofagului circulant, presupune existenţa unor precursori, a unor celule imature, capabile să se diferenţieze, să se dividă şi să se matureze până la dobândirea funcţiilor caracteristice fiecărui tip celular. Celulele hematopoietice, situate la adult în măduva osoasă sau în sistemul limfatic, se pot împărţi în două grupe mari:

❶ celulele stem, cu o morfologie neprecizată şi

❷ celule precursoare, ce pot fi identificate morfologic, aparţinând numai uneia din liniile sanguine.

Celulele stem au două caracteristici principale:

- ➤ diferenţierea spre una din seriile sanguine şi
- ➤ autoreplicarea, pentru menţinerea constantă a numărului de celule stem.

Populaţia de celule stem nu este uniformă, morfologic sau funcţional. Din punct de vedere funcţional se disting celule stem pluripotente (mielo-limfopoietice) şi celule stem unipotente, ce vor genera o singură serie celulară sanguină.

În măduva osoasă există celule capabile să restabilească întreaga hematopoieză. Cinetica elementelor figurate ale sângelui şi ale precursorilor este, în unele situaţii, bidirecţională . Astfel, celulele stem limfopoietice au un sens unic, dinspre măduvă spre organele limfatice, dar celulele stem migrează spre şi dinspre un segment sau altul al măduvei osoase. Motivele acestei migrări sunt:

- ➤intervenţia celulelor stem în sectoarele măduvei osoase supuse unei solicitări mai intense,
- ➤ căutarea de noi sedii pentru colonizarea hematopoietică (hematopoieza extramedulară din anemiile hemolitice cronice, metaplazia mieloidă cu mielosclerozã, leucemii, policitemii, etc), precum şi

Scanned with OKEN Scanner

➤ menţinerea unei rezerve de celule stem în circulaţie pentru cazurile de lezare a măduvei.

Cele două funcţii majore ale leucocitelor: fagocitoza (apărarea nespecifică) şi imunitatea (apărarea specifică) sunt realizate în grade diferite de toate cele 5 tipuri de leucocite:

- granulocite (polimorfonucleare)neutrofile,
- granulocite (polimorfonucleare) eosinofile,
- granulocite (polimorfonucleare) bazofile,
- monocite,
- limfocite.

Fagocitoza este realizată de două tipuri celulare: polimorfonuclearele (neutrofile şi eozinofile) şi sistemul mononuclear fagocitar (monocite şi macrofage). Ambele tipuri de celule îşi au originea în măduva osoasă hematogenă. Ele părăsesc acest organ fie ca celule mature (granulocitele), fie ca celule în curs de diferenţiere (monocitele care după trecere în ţesuturi devin macrofage). Macrofagele tisulare sunt celule gigante, multinucleate, histiocite cu origine sanguină, care migrează din vasele sanguine în ţesutul conjunctiv.

A. SERIA GRANULOCITARĂ (POLIMORFONUCLEARE)

Seria granulocitară cuprinde granulocite neutrofile, eozinofile şi bazofile din sânge şi ţesuturi, precum şi precursorii lor din măduva osoasă. Toate granulocitele iau naştere în măduva osoasă, au o origine comună şi o evoluţie unică până la stadiul de promielocit. Abia de aici maturaţia lor se face pe căi separate, ajungând în final celule complet diferite sub aspect morfologic şi funcţional (Fig 21).

În figura 21 este reprezentată celula stem pluripotentă (CFU = colony forming unit) care se transformă în CFU-GEMM (celulă precursoare pentru GEMM = granulocite, eritrocite, monocite şi megacariocite) care poate da naştere tuturor celulelor sanguine cu excepţia limfocitelor. Maturaţia acestor precursori este stimulată de eliberarea locală a unor factori de creştere (CSF = colony stimulating factors) specifici (pentru M = monocit, GM = granulocit şi monocit, G = granulocit) precum şi a unor interleukine precum IL-1, IL-3, IL-4, IL-5 şi IL-6. Alte citokine, precum TGF_{β} pot inhiba hematopoieza.

Scanned with OKEN Scanner

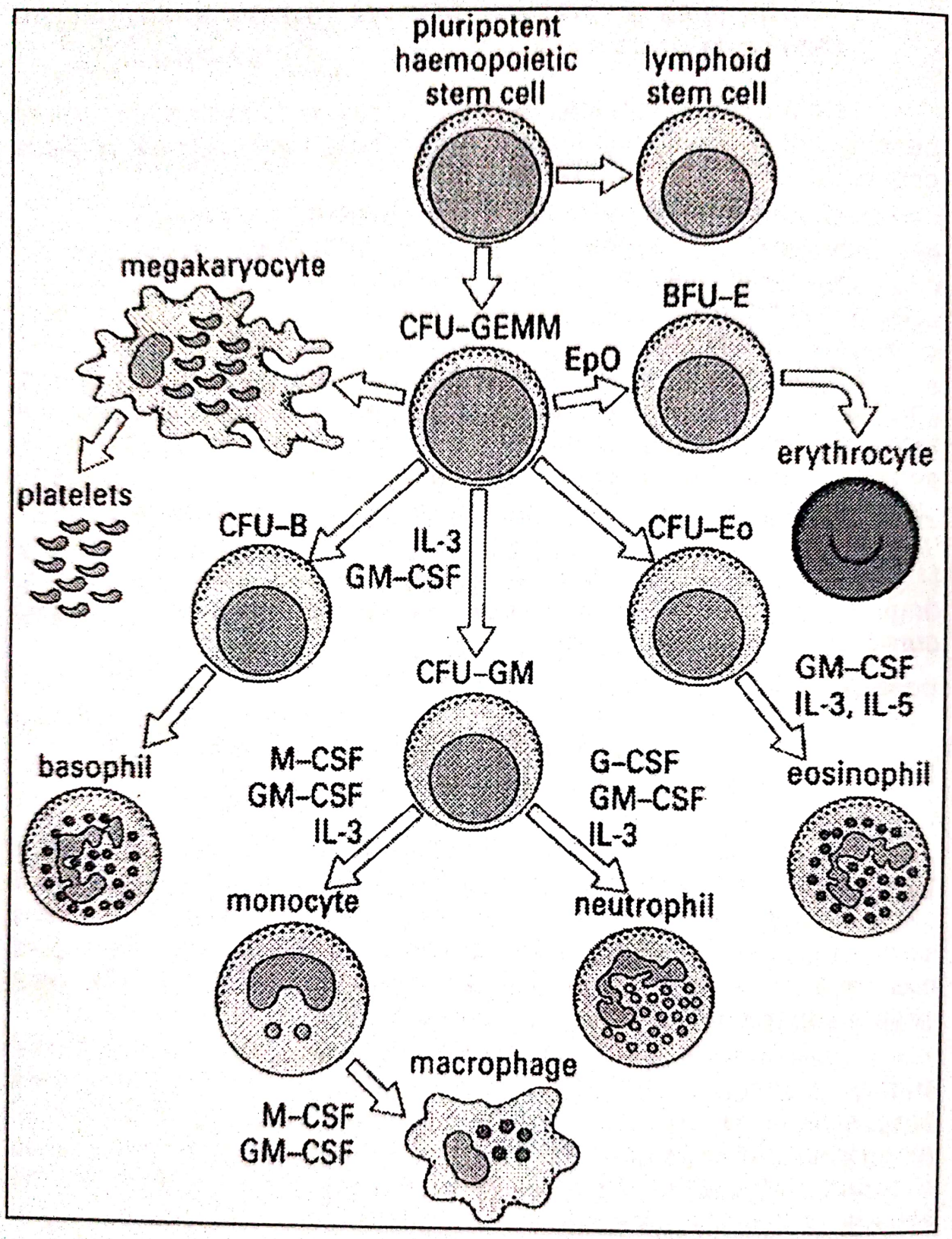
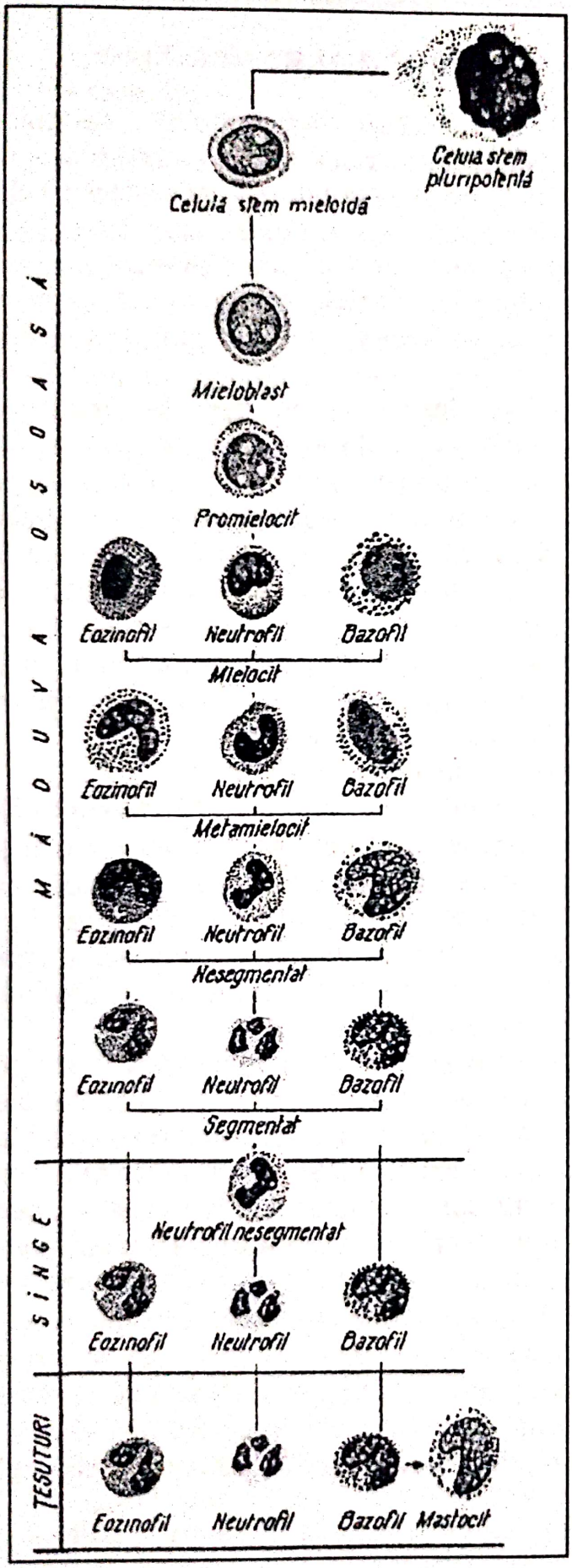


Fig. 21: Elementele seriei leucocitare (granulocite şi monocite) în evoluţie de la celula blastică la elementele mature, precum şi factorii umorali de stimulare a diferenţierii şi maturaţiei.
(după Roitt I, Brostoff J, Male D: Immunology, third edition, 1993, p.11.2)

Scanned with OKEN Scanner



Precursorii identificabili morfologic sunt clasificabili în funcție de gradul de maturare în mieloblaşti, promielocite, metamielocite şi granulocite nesegmentate.

În cursul etapelor de diferențiere (Fig.22), aceste celule capătă secvențial organite şi constituenți citoplasmatici, membranari şi secretă proteine şi glicoproteine care se acumulează în granulații. Astfel, în stadiul de promielocit, apar granule primare azurofile care conțin lizozim, mieloperoxidază şi proteine cationice, de natură lizozomală.

În stadiul de mielocit apar granule secundare, care conțin lizozim, lactoferină, proteine acide.

***Fig.22**: Etapele de maturație ale seriei granulocitare*

Scanned with OKEN Scanner

❶ NEUTROFILELE

Neutrofilele constituie majoritatea leucocitelor sanguine circulante (65-75%). Părăsesc măduva osoasă ca celule mature şi au o capacitate scăzută de biosinteză de ARN şi proteine, comparativ cu alte celule. Circulă în sângele periferic circa 10 ore, după care migrează în ţesuturi unde îşi exercită funcţiile timp de 1-2 zile. Ele sunt primele celule care migrează în ţesuturi la nivelul focarelor inflamatorii. Neutrofilul este o celulă cu nucleu multilobulat şi citoplasmă bogată în granulaţii azurofile.

Neutrofilele sunt repartizate în trei compartimente, medular, circulant şi din ţesuturi. Numărul acestor celule este greu de evaluat. Se consideră însă că neutrofilele circulante reprezintă doar o mică proporţie, cele mai multe fiind stocate în măduva osoasă (probabil 90%). Numărul de neutrofile circulante şi din ţesuturi creşte rapid în cursul proceselor inflamatorii, prin mobilizarea celulelor stocate în măduvă şi accelerarea producţiei.

Neutrofilele conţin două tipuri de granule, diferite prin dimensiune şi conţinut (azurofile şi specifice). Granulele azurofile au formă sferică şi diametrul de 400-800 nm. Ele conţin:

- enzime microbicide (mieloperoxidază şi lizozim),
- enzime proteolitice neutre (elastază, catepsina G, proteaza 3),
- hidrolaze acide (N-acetil-β-glucozaminidaza, catepsinele B şi D, β-glicuronidaza, α-manozidaza). Aceste granule participă la distrugerea bacteriilor şi degradarea diferitelor substanţe biologice.

Granulele specifice sau secundare sunt de dimensiuni mai reduse decât cele azurofile. Ele conţin lizozim, colagenază, lactoferină, etc, iar funcţia lor este mai puţin cunoscută.

Rolul principal al acestor celule este de a fagocita şi distruge bacteriile prin generarea de radicali liberi şi eliberarea enzimelor stocate în granule. Ele sunt considerate celule terminale din punct de vedere al diferenţierii. Studiile de biologie moleculară şi imunochimie au demonstrat însă că aceste celule sunt capabile să producă în mod constitutiv şi, în special după stimulare, o varietate de factori solubili, dintre care cei mai importanţi sunt citokinele (IL-1β, IL-1ra, IL-8, TNF-α, TGF-β, MIP-1α, IL-3, GM-CSF, IFN-α). Durata de viaţă a acestor celule creşte în urma expunerii *in vivo* la semnale provenite din focarele inflamatorii (LPS, factori solubili eliberaţi de alte celule), ceea ce conferă importanţă citokinelor produse de ele. În acest fel, neutrofilele apar importante nu numai în cadrul răspunsului inflamator ci şi în modularea activităţii sistemului imun.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările cantitative ale neutrofilelor periferice sunt neutrofilia şi neutropenia.

Neutrofilia Prin neutrofilie se înţelege creşterea numărului de neutrofile peste limitele normale (7 000 – 8 000/mm^3). De cele mai multe ori, numărul de neutrofile creşte moderat la 10 000 – 20 000/mm^3, iniţial prin mobilizarea rezervelor medulare, iar mai târziu prin creşterea producţiei de granulocite. Cea mai frecventă cauză a neutrofiliei este reprezentată de infecţiile şi inflamaţiile acute. Cu toate acestea, în unele infecţii acute, ca febra tifoidă, parotidita epidemică, rujeola şi cele mai multe din infecţiile virale, nu se găseşte neutrofilie. Apariţia acesteia este un semn de complicaţie cu germeni infecţioşi capabili să inducă o producţie crescută de neutrofilie. Dintre bolile infecţioase acute, neutrofilia cea mai intensă apare în scarlatină.

Cauzele neutrofiliilor

- Infecţii acute: localizate sau generalizate, cu bacterii (coci, bacili), micobacterii, fungi, spirochete, paraziţi, rickettsii, unele virusuri.
- Inflamaţii: artrită reumatică, vasculite, miozite, nefrite; boli de colagen vasculare; infarct miocardic, gută; reacţii de hipersensibilitate.
- Stări fiziologice: eforturi fizice mari, nou – născut, graviditate.
- Factori fizici: frig, căldură, arsuri, şoc electric, anoxie.
- Intoxicaţii:
  - metabolice: uremie, acidoză diabetică, eclampsie, necroză hepatică, hipertiroidie;
  - cu substanţe chimice şi medicamente: Pb, benzen, etilenglicol, proteine străine (peptină, cazeină), digitală, heparină, corticosteroizi, serotonină, histamină, acetilcolină, fenacetină, antipirină.
- Hemoliză acută, inclusiv posttransfuzională.
- Tumori: carcinom bronşic, gastric, uterin, pancreatic, limfoame (îndeosebi boala Hodgkin), tumori cerebrale, melanom.
- Boli de sânge: leucemie granulocitară cronică, policitemia vera, mielofibroză, după începerea tratamentului anemiei megaloblastice; în perioada de refacere după agranulocitoză şi splenectomie.
- Neutrofilia cronică idiopatică.
- Neutrofilia din arsuri, infarct miocardic şi din primele 24 de ore după intervenţiile chirurgicale este datorată leziunilor tisulare întinse cu resobţie de pirogeni. Un număr mare de neutrofile apare în hernia strangulată complicată cu peritonită.

Cristalele de acid uric ingerate de neutrofilie pacienţilor gutoşi provoacă ruperea membranei fagosomilor, cu revărsarea enzimelor

Scanned with OKEN Scanner

hidrolitice în celulă şi în jurul acesteia, atrăgând astfel alte neutrofile spre focarul inflamator gutos. Leziunile tisulare sunt şi la originea neutrofiliei din uremie, traumatisme, reacţii alergice (boala serului), intoxicaţii.

Tumorile maligne prezintă deseori neutrofilie datorită necrozelor intratumorale. Au mai fost incriminate metastazele intramedulare şi producerea de către tumoare a unor substanţe cu acţiune stimulatoare asupra măduvei. În general, o reacţie neutrofilă poate apare în orice tumoră, dar mai frecvent în tumorile gastrice, bronşice, pancreatice, ale sistemului nervos şi în limfoame.

Prin mobilizarea neutrofilelor marginale, cu menţinerea neschimbată a numărului total de leucocite din sânge, se realizează o neutrofilie falsă. Caracteristice pentru acest tip de neutrofilie sunt durata scurtă de 15 – 20 minute, valorile moderate ale numărului de neutrofile şi lipsa creşterii numărului de nesegmentate. Neutrofilia adevărată este rezultatul creşterii numărului total de neutrofile din sânge prin eliberarea unei cantităţi mai mari de neutrofile din măduvă. Nivelul neutrofiliei nu are întotdeauna valoare prognostică în infecţii. Pe lângă numărul de neutrofile de mare importanţă este examinarea morfologiei neutrofilului. Prezenţa de granulaţii toxice, vacuole sau bazofilia citoplasmei indică un prognostic mai sever.

Neutropenia Prin neutropenie se înţelege scăderea numărului de neutrofile sub 1 500/mm^3. Pericolul infecţiilor nu apare decât la un număr mai mic de 1 000/mm^3 şi devine sever la 500/mm^3. În practică, termenul de neutropenie se suprapune peste cel de granulocitopenie.

Ca şi în cazul neutrofiliei, neutropenia poate fi falsă sau adevărată. Neutropenia falsă rezultă dintr-o marginare exagerată a neutrofilelor şi poate fi pusă în evidenţă prin proba la efort. Cel mai adesea neutropenia este adevărată, cu scăderea numărului total de neutrofile (circulante şi marginate). Se cunosc două mecanisme de producere a neutropeniei adevărate:

1. Producţia scăzută de neutrofile datorită:
   - ➤ unei proliferări medulare reduse, cu apariţia în sânge a câtorva neutrofile imature şi uneori a unui număr crescut de monocite (această situaţie este întâlnită în invadarea măduvei cu celule străine, metastaze, după iradiere, citostatice, antimetabolice, derivate de fenotiazină);
   - ➤ granulocitopoieză ineficiente, caracterizată printr-o activitate crescută în compartimentul proliferativ al neutrofilelor şi prin distrucţia intramedulară a unei părţi considerabile din precursorii neutrofilelor. Pe frotiurile de

Scanned with OKEN Scanner

măduvă osoasă neutrofilele sunt în număr crescut, cu predominanţa formelor imature, uneori de macrocitoză şi vacuole citoplasmatice. În periferie, neutrofilele sunt mari şi hipersegmentate. Prototipul granulocitopoiezei ineficiente este deficienţa de vitamina B_{12} şi de acid folic.

2. Reducerea duratei de supravieţuire în circulaţie a neutrofilelor prin:
   - ➤ accelerarea trecerii lor în ţesuturi în infecţii şi inflamaţii.
   - ➤ distrugerea neutrofilelor de către anticorpi în hipersplenism

sau ca urmare a defectelor de maturaţie. În aceste cazuri nu se observă monocitoză compensatorie.

Cauzele neutropeniilor

➤ Infecţii: bacteriene (febra tifoidă şi paratifoidă, bruceloza), virale (gripa, rujeola, hepatita, rubeola, varicela), cu rickettsii (tifos exantematic), protozoare (malaria, toxoplasmoza, Kala-azar); infecţii grave (septicemie, tuberculoza miliară) la persoane debilitate.

➤ Agenţi fizici, chimici şi medicamente:
- doze mari de radiaţii ionizante, benzen, citostatice producând hipo- sau aplazie medulară în toate cazurile.
- unele medicamente (sulfamidă, piramidon, anti-convulsivante, antitiroidiene), indiferent de doză, în funcţie de sensibilitatea individuală.

➤ Boli cu scăderea producţiei de neutrofile prin:
- granulopoieza ineficientă (deficienţa de vitamină B_{12} şi acid folic);
- infiltrarea măduvei (leucemii, cancere, mielofibroză);
- aplazii medulare;
- congenitale (rare): neutropenia ereditară, neutropenia ciclică familială.

➤ Boli asociate cu creşterea distrucţiei de neutrofile:
- imună: prin izoanticorpi (neonatal şi după transfuzii de sânge), prin autoanticorpi (lupus eritematos diseminat, limfoame, artrită reumatică), în şoc anafilactic;
- mecanică: hemodializă;
- hipersplenism.

➤ Stări caşectice şi debilitate (malnutriţie, alcoolism).

Anomalii calitative ale neutrofilelor. Aceste anomalii pot fi congenitale sau dobândite, intrinseci sau extrinseci neutrofilului. În toate cazurile defectele calitative ale neutrofilului duc la alterări ale fagocitozei (vezi capitolul Fiziopatologia inflamaţiei).

Scanned with OKEN Scanner

❷ EOZINOFILELE

Eozinofilele reprezintă 3-5% din leucocitele circulante. Denumirea lor provine de la afinitatea granulocitelor citoplasmatice pentru coloranți anilinici acizi cum este eozina. Ele sunt mai abundente în țesuturi cu o interfață epitelială (tractul respirator, gastro-intestinal, genito-urinar). Nu se cunoaşte cu exactitate durata lor de viață, dar se crede că este mai lungă decât a neutrofilelor. Ele persistă în circulație timp de 6-12 ore, după care migrează în țesuturi, unde pot supraviețui timp de mai multe săptămâni.

Morfologic, eozinofilul este o celulă cu nuclei bilobat şi granulații citoplasmatice care-i conferă proprietăți tinctoriale specifice. În afară de granulele specifice eozinofile, mai există alte două tipuri de granulații: primare (care apar în primele stadii de diferențiere) şi altele mai mici (care conțin aril-sulfatază şi alte enzime). Granulele specifice conțin hidrolaze lizozomale, precum şi majoritatea proteinelor cationice caracteristice: MBP (Major Basic Protein), proteina cationică specifică, o neurotoxină şi peroxidază. MBP este o proteină toxică pentru helminți şi celule tumorale, dar afectează şi celulele proprii.

Similar neutrofilelor, şi eozinofilele sunt celule diferențiate. Din punctul de vedere al fagocitozei, eozinofilul are capacitatea de a endocita complexe imune precum şi o serie de microorganisme (bacterii, fungi, protozoare). Această proprietate le conferă rolul de a distruge microorganismele patogenice şi de a elimina complexele imune circulante. Studiile *in vitro* sugerează că potențialul fagocitar al acestor celule este inferior celui al neutrofilelor şi macrofagelor. Eozinofilele contribuie la apărarea antiparazitară prin mai multe mecanisme, printre care şi eliberarea de proteine cationice din granule. Această proprietate poate fi importantă şi în limitarea creşterii tumorale.

După stimulare, eozinofilele au capacitatea de a secreta o serie de factori solubili cu rol imunomodulator (IL-3, IL-5, GM-CSF, IL-6, TGF-α, TGF-β_1, MIP-1α). Eozinofilele nestimulate din sânge nu au această proprietate.

Eozinofilie se numeşte creşterea numărului de eozinofile peste 700/mm^3 (peste 5%): Cauzele eozinofiliei sunt:

- Boli alergice: astmul bronşic, urticaria, febra de fân, edemul angioneurotic, boala serului, vasculite alergice, reacții de hipersensibilitate (inclusiv cele la medicamente).
- Boli parazitare: îndeosebi cele cu invadarea țesuturilor (trichinoza, echinococoza); mai puțin în parazitozele intestinale (nematode, trematode, cestode) şi în infecții cu protozoare (pneumochistis, toxoplasmoza, amebioza, malaria).

Scanned with OKEN Scanner

➤ Boli dermatologice: pemfigus, dermatita herpetiformă, precum şi psoriazis, exemă, eritem multiform, prurigo, ihtioză.

➤ Boli de sânge: leucemie, policitemia vera, boala Hodgkin, leucemia cu eozinofilie, după splenectomie.

➤ Boli maligne: de orice tip şi cu orice localizare, îndeosebi cele metastazante sau necrozante.

➤ Boli diverse: infiltratul pulmonar cu eozinofilie, sindromul Loeffler, gastroenterita eozinofilică, colita ulceroasă, periartrita nodoasă, artrita reumatoidă, sarcoidoza, boli renale cronice, hipoadrenocorticism.

➤ După iradiere.

➤ Eozinofilia ereditară (familială).

Eozinopenia. Importanța clinică a unui număr scăzut de eozinofile este redusă. Eozinopenia apare în stările de hiperactivitate adrenocorticosteroidă din cursul traumatismelor, intervențiilor operatorii, sindroamelor infecțioase, expunerii la frig, eforturilor fizice mari şi după adminsitrarea terapeutică a preparatelor de corticosteroizi. De remarcat că în toate aceste cazuri eozinopenia este însoțită de neutrofilie. Mecanismul de producere a eozinopeniei este puțin cunoscut; ar putea fi scăderea mobilizării rezervelor medulare.

❸ BAZOFILELE

Bazofilele sunt cele mai puține granulocite, doar 0,5-1,5 % în formula leucocitară din sângele periferic. Bazofilele mature şi activate se numesc mastocite (au un conținut mare de histamină şi heparină).

Bazofilia Prin bazofilie se înțelege creşterea numărului de bazofile din sânge peste 150/mm^3. Recunoaşterea bazofiliei este importantă în diagnosticul bolilor mieloproliferative. Numărul mare de bazofile însoțeşte leucemia granulocitară cronică în toată evoluția sa. Înainte de puseul blastic final se pot observa multe bazofile imature în circulație. Bazofilia se observă de asemenea după splenectomie, în boala Hodgkin, mixedem, colită ulceroasă, variolă, varicelă, anemii hemolitice. În urticaria pigmentosa şi mastocitoza sistemică bazofilele sanguine au nivel puțin crescut, dar mastocitele din măduva osoasă sunt prezente în număr mare.

Scăderea numărului de bazofile nu are nici o semnificație diagnostică. Ea se observă în stările de stres, infecții acute, hipertiroidii, administrare de corticosteroizi.

Celulele nespecifice ale sistemului imunitar

Viața neutrofilelor este destul de scurtă, de numai câteva zile, fără ca distrugerea să aibă loc în zone sau organe specializate. Felul în

Scanned with OKEN Scanner

care granulocitele dispar, "aproape fără urme", sugerează autodigestia lor de către propriul aparat enzimatic lizosomal, deosebit de puternic la aceste celule.

Neutrofilele şi eozinofilele părăsesc sângele circulant după câteva ore, migrând în diferite ţesuturi. Granulocitele bazofile sunt considerate corespondentul circulant al mastocitelor, cu care au în comun nu numai bazofilia granulară caracteristică ci şi puternica încărcătură de mediatori chimici (îndeosebi histamină) iar pe membrana lor se fixează electiv – moleculele de IgE.

Nivelul celor trei tipuri de granulocite nu evoluează paralel, ci fiecare are stimuli mai mult sau mai puţin specifici. Anumite stări morbide induc de exemplu numai o eozinofilie locală şi/sau generală, legată de eliberarea unor factori chemotactici pentru eozinofile. Eozinofilele au un rol important în îndepărtarea anumitor tipuri de complexe imune.

Primele celule care răspund la stimulul flogogen sunt polinuclearele, invazia macrocitară fiind mai târzie. Agenţii chimiotactici deţin o oarecare specificitate, fie pentru granulocite, fie pentru macrofage.

Spre deosebire de granulocite care, la un moment dat, se lizează, macrofagele activate, intră în diviziune, dând naştere la celule cu viaţă lungă. Materialul antigenic fagocitat nu este digerat complet ca în cazul granulocitelor, ci este prelucrat într-un mod special şi într-o anumită cantitate, relativ mică, reţinut în macrofag care se poate deplasa către zonele limfocitare (ganglioni, splină), unde informaţia antigenică prelucrată este predată celulelor specific imunocompetente.

B. SERIA AGRANULOCITARĂ (MONONUCLEARE)

Seria leucocitelor mononucleate este reprezentată de monocite şi limfocite.

❶ MONOCITELE

Monocitele sunt cele mai mari celule din sânge (12-15 μm) şi reprezintă 3-8 % din totalul leucocitelor circulante. Ele reprezintă o populaţie celulară minoră în sânge. Numărul lor variază între 150 şi 650/mm^3. Au formă neregulată, numeroase granule azurofile, câteva vacuole şi nucleu mare, central, ovoid sau reniform. În jurul acestuia există proteine contractile (actină, miozină). Circulă în sânge aproximativ 12-32 ore (uneori până la maximum 70 de ore), după care trec în ţesuturi.

Scanned with OKEN Scanner

Sunt celule imature şi, după părăsirea torentului circulator, se diferenţiază în macrofage. Trecerea în ţesuturi nu depinde de vârsta celulei. În cursul procesului inflamator, migrarea monocitelor în ţesuturi şi diferenţierea lor în macrofage se realizează cu o viteză mai mare.

Au o mare capacitate de fagocitoză, comparativă cu cea a granulocitelor neutrofile. La fel ca şi acestea, sunt celule mobile şi pot fi recrutate rapid la nivelul situsurilor inflamatorii. În plus, datorită prezenţei pe suprafaţa lor a moleculelor HLA clasa a II-a, intervin în prezentarea antigenelor, iar prin secreţia de citokine în reglarea răspunsului imun.

În cursul unor stări infecţioase sau neoplazice, procentul lor poate ajunge până la 90%. Monocitoza poate fi asociată cu unele infecţii bacteriene (tuberculoza, bruceloza, febra tifoidă şi endocardita bacteriană subacută), rickettsioze sau infestări cu protozoare. Scăderea numărului de monocite se întâlneşte în toate formele de insuficienţă medulară. În faza de recuperare a insuficienţelor medulare apare o monocitoză relativă, probabil din cauza timpului de regenerare mai scurt al monocitelor faţă de celelalte celule sanguine.

Macrofagele sunt celule fagocitare localizate ubicuitar în ţesuturi – histiocite (Fig.23), care provin din monocitele circulante. Celulele macrofage alcătuiesc un sistem fagocitar mononuclear, denumit printr-un termen mai vechi *sistem reticulo-endotelial,* iar apoi *sistem reticulo-histiocitar*. Acesta este foarte heterogen şi din punct de vedere histologic. În acest sistem au fost astfel incluse (Aschoff, 1914) toate celulele capabile de a capta substanţe străine organismului şi de a fixa coloranţi vitali. De asemenea, aceste celule au capacitatea de a prezenta pe suprafaţa lor molecule HLA-II.

Talia lor variază între 10-50 μm, însă în unele cazuri pot depăşi 100 μm. Au un nucleu reniform, iar citoplasma conţine puţine organite necesare sintezei (ribozomi), stocării (ergastoplasmă) sau excreţiei (aparat Golgi) de substanţe proteice. În schimb, conţin numeroase granulaţii (lizozomi) bogate în enzime litice.

Macrofagele au o durată de viaţă de la câteva săptămâni la câteva luni sau chiar ani. Ansamblul sistemului de celule fagocitare macrofage cuprinde (Fig.23):

- celule care formează stroma organelor hematopoietice (măduvă osoasă, pulpă splenică, timus, timus, ganglioni limfatici şi formaţiuni limfatice anexe tubului digestiv),
- celule care mărginesc sinusurile sanguine ale măduvei osoase, ficatului (celule Kupffer), splinei, medulosuprarenalei,
- celule histiocitare fixe sau mobile din ţesuturi conjunctive, celulele Langerhans din piele şi astrocitele din sistemul nervos central.

Scanned with OKEN Scanner

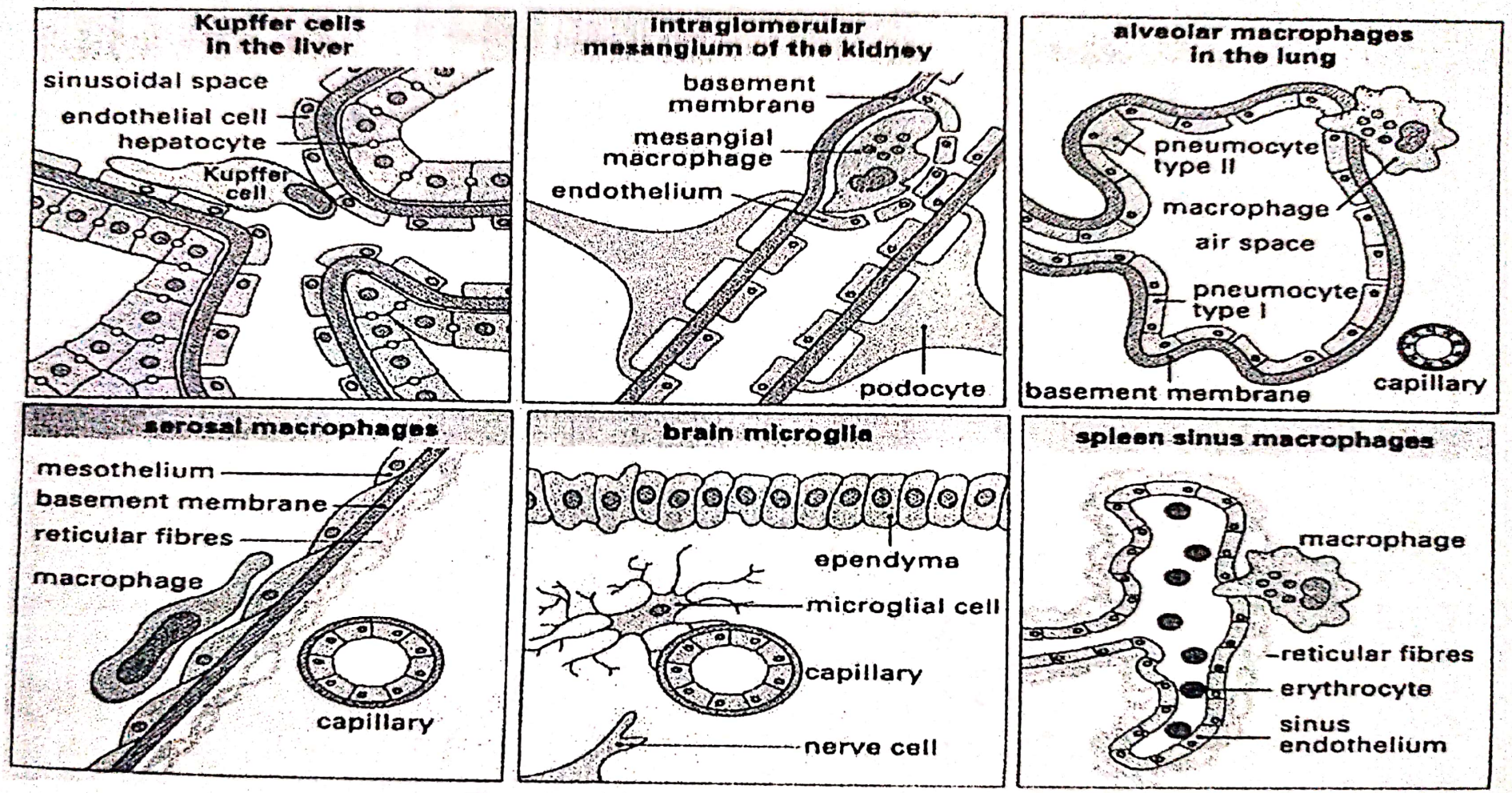


***Fig. 23**: Sistemul fagocitelor mononucleare*

include monocitele circulante în sânge precum şi fagocitele rezidente în ţesuturi sau fixate de endoteliul capilarelor. Astfel, macrofagele hepatice sunt cunoscute sub numele de celule Kupffer, cele renale se numesc celule mesangiale intraglomerulare, cele din seroase sunt macrofage migratoare iar la nivel cerebral se numesc microglii (după Roitt I, Brostoff J, Male D: Immunology, third edition, 1993, p.2.13)

Scanned with OKEN Scanner

Macrofagele posedă pe suprafaţa lor o serie de receptori specifici pentru macromolecule, pentru fragmentele Fc şi unele componente ale complementului. Prin aceşti receptori, macrofagele pinocitează şi fagocitează macromolecule şi particule nonself. Macrofagele sunt principalele celule efectoare implicate în rezistenţa antiinfecţioasă, apărarea antitumorală şi în hipersensibilitatea de tip întârziat.

De asemeni, macrofagul este o celulă cu potenţial secretor, secretând:

- enzime (elastază, activatorul plasminogenului, colagenază, enzime lizozomale, enzima de conversie a angiotensinnei, arginază),
- proteine implicate în inflamaţie şi apărare antiinfecţioasă (componente ale sistemului complement, lizozim, IFN-α, IFN-β, fibronectină),
- factori de creştere (G-CSF, GM-CSF, M-CSF),
- citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF-α, IL-8, IL-12),
- citokine inhibitorii (IL-10, TGF-β, IL-1ra),
- factori cu rol în repararea tisulară (PDGF, FGF),
- alţi factori (apolipoproteină E, derivaţi ai acidului arahidonic, PAF, specii reactive ale oxigenului, oxid nitric).

O altă funcţie importantă a macrofagelor este capacitatea lor de a funcţiona ca celule prezentatoare de antigen. Sunt importante astfel, mai ales în răspunsul imun la microbi datorită capacităţii crescute de a ingera bacterii şi virusuri şi apoi de a prezenta limfocitelor T helper determinanţii antigenici cei mai caracteristici. Interacţiunea cu limfocitele se realizează prin intermediul unor molecule de adeziune (ICAM, LFA-3), molecule HLA-II şi citokine. Datorită acestor proprietăţi macrofagele sunt elemente cheie ale răspusului imun.

Într-o serie de boli pulmonare (fibroza pulmonară interstiţială difuză, hemosideroza pulmonară idiopatică şi pneumoconiozele) se întâlneşte o activitate intensă a macrofagelor alveolare.

În bolile reumatismale există o eliberare crescută de enzime lizozomale din macrofage şi alte celule în articulaţii.

Macrofagele încărcate cu lipide (celule spumoase) sunt abundente în leziunile aterosclerotice incipiente şi joacă un rol activ în metabolismul lipidelor din aceste leziuni. În hipercolesterolemie în piele şi tendoane se găsesc mase nodulare de macrofage pline cu lipide (xantoame). Acumularea unui material fagocitat poate să constituie stimulul pentru o proliferare a macrofagelor *in situ*. Un asemenea material poate fi un produs endogen, ca în cazul cerebrozidelor din boala Gaucher sau exogen, ca în tuberculoză sau asbestoză.

Scanned with OKEN Scanner

❺ LIMFOCITELE

Variaţiile patologice cantitative ale limfocitelor (25-35%) pot genera:

Limfocitoze: stări în care numărul absolut de limfocite depăşeşte 3000/mm^3. Sunt descrise în: unele infecţii acute (mononucleoza infecţioasă, limfocitoza infecţioasă acută, tusea convulsivă); boli eruptive după stadiul iniţial (oreion, rujeolă); infecţii cronice (luesul secundar şi congenital, tuberculoza, bruceloza); hipertiroidie; rahitism, boli hematologice (leucemii limfatice acute şi cronice, limfosarcom cu descărcare periferică); limfocitoza familială.

Limfopenii: stări în care numărul absolut de limfocite este mai mic de 1 500/mm^3. Sunt descrise în asociere cu: stres-ul, insuficienţa cardiacă severă, tuberculoza miliară, uremia cronică, mixedem boala Cushing, debutul unor infecţii acute (scarlatină), lupus diseminat, boala Hodgkin, limfopenia familială, după tratamente cu corticoizi sau raze X. Tehnicile actuale de studiu al populaţiilor de celule limfoide au permis să se precizeze care din tipurile de limfocite sunt afectate de procesul patologic (Wybran şi Fudenberg, 1974). În infecţiile acute virale, în unele din cele bacteriene şi în lupusul eritematos diseminat s-a observat frecvent scăderea procentelor de limfocite T. Mononucleoza infecţioasă este o proliferare autolimitată de limfocite T. Proliferările maligne ale celulelor limfoide care survin la vârsta copilăriei (leucemii acute limfoblastice) rezultă din creşterea masei de limfocite T.

Limfocitele sunt elementele cheie ale imunităţii. Imunitatea nu mai este înţeleasă astăzi doar prin faţeta apărării antiinfecţioase, ci este privită ca un complex de mecanisme care asigură cea mai de seamă homeostazie, cea macromoleculară, specifică şi definitorie fiecărui individ, aşa cum a fost transmisă prin codul său genetic.

În cadrul unui sistem biologic, cum este organismul animal, macromoleculele îşi comunică identitatea prin anumite grupări stereochimice, care reprezintă determinantele antigenice. Funcţia imunitară ne apare astăzi de o supremă importanţă, operaţiunea imunitară de bază fiind un permanent control de calitate al structurilor macromoleculare din organism şi îndepărtarea prin mijloace specifice a elementelor străine ("non self"). Acestea din urmă provin fie din afara organismului fie din degradarea structurilor proprii.

Din punct de vedere funcţional, imunitatea poate fi împărţită în două componente: imunitatea celulară şi imunitatea umorală

Scanned with OKEN Scanner

Imunitatea celulară este realizată de limfocitul T, celulele NK şi alte tipuri de celule capabile să recunoască şi să neutralizeze direct anumite antigene (de exemplu, celule tumorale, celule infectate viral, bacterian, parazitar, etc.).

Imunitatea umorală este asigurată de limfocitele B prin intermediul imunoglobulinelor, care sunt glicoproteine prezente fie pe suprafaţa celulară ca receptori de membrană, fie sub formă solubilă în ser. Limfocitul B este singura celulă din organism capabilă să producă imunoglabuline (anticorpi).

În cursul dezvoltării, plecând de la celulele primare, de tip "stem, cele două linii limfocitare, T şi B, se separă ca urmare a instrucţiei suferite de aceste celule în organele limfoide primare, timusul şi respectiv bursa Fabricius.

După o perioadă de instruire în timus sau în bursa Fabricius, respectiv în corespondentele acesteia de la mamifere, limfocitele colonizează o seamă de organe şi în special măduva oaselor, splina şi ganglionii limfatici. Limfocitele din aceste organe "secundare" au suferit deja instrucţia primară şi aparţin în consecinţă ireversibil uneia din seriile B sau T (Fig.24.).

Ambele linii limfocitare, T şi B, deţin proprietăţile definitorii ale reactivităţii imunitare şi în primul rând specificitatea reacţiei cu un anumit antigen. Celulele stimulate de antigen se multiplică formând o clonă de celule identice, a căror activitate tinde să elimine antigenul respectiv din organism.

Sub aspect efector, stimularea antigenică a limfocitelor T determină producerea unor substanţe numite limfokine, pe când stimularea limfocitelor B duce, printr-un proces de diviziune, la formarea unei clone de celule care în final îmbracă înfăţişarea plasmocitelor şi care secretă anticorpi (imunoglobuline). Între cele două sisteme, T şi B, există numeroase situaţii de cooperare funcţională.

Proliferarea limfocitelor T în timus este extrem de vie (una din cele mai rapide din organism), aceste celule divizându-se de trei ori în decursul unei zile. Mecanismele intime prin care celulele epiteliale timice dirijează formarea liniilor de limfocite T sunt puţin cunoscute. Într-un anumit moment de dezvoltare, limfocitele T se strecoară printre celulele epiteliale şi părăsesc timusul pe calea capilarelor sanguine. Aceste celule se vor acumula ulterior în anumite zone ale ganglionilor limfatici şi splinei, denumite zone timo-dependente, de unde reintră periodic în circulaţia generală pe calea vaselor limfatice şi a canalului toracici. O bună parte din masa limfocitelor T se află în stare circulantă, ele putând veni astfel cu uşurinţă în contact cu antigene sdin diferite regiuni ale corpului.

Scanned with OKEN Scanner

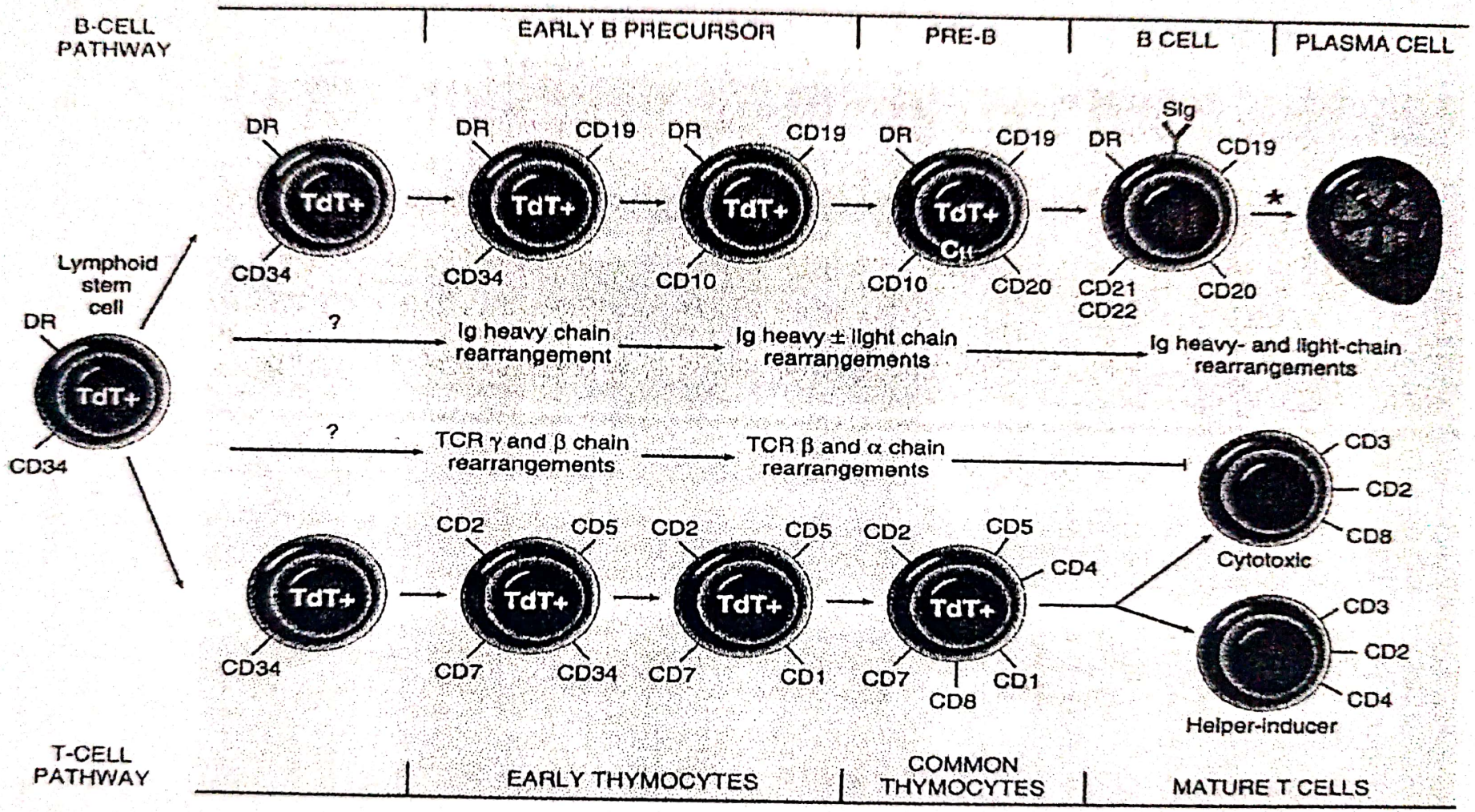


Fig. 24: Diferențierea şi maturația diverselor tipuri de limfocite.
(după Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology, sixth edition, 1997)

Scanned with OKEN Scanner

Acelaşi precursor celular primitiv va da naştere limfocitelor B, pentru formarea cărora este necesară o instrucţie primară în bursa Fabricius sau în corespondentul acesteia la mamifere. După această perioadă, celulele sistemului limfocitar B dobândesc proprietatea de a secreta imunoglobuline.

Limfocitul B

Factorii care induc diferenţierea celulei stem spre linia limfocitară şi respectiv spre limfocitul B sunt doar parţial cunoscuţi. Trecerea de la celula stem la limfocitul B matur şi mai departe la plasmocit se face printr-o serie de etape intermediare, numite şi stadii de diferenţiere, dintre care cele mai importante sunt: celula stem (multipotentă) ➔ celula pro-B Celula B angajată) ➔ celula pre-B ➔ limfocitul B imatur ➔ limfocitul B matur ➔ limfoblastul B ➔ plasmocitul ➔ limfocitul B cu memorie.

Plasmocitul este stadiul final în evoluţia limfocitului B, fiind o celulă mare, cu diametrul de cca. 20 μm, cu nucleu excentric, în "spiţă de roată". Citoplasma este abundentă, bogată în organite celulare adecvate unei sinteze proteice intense. Plasmocitul poate produce cca. 5 000 – 10 000 de molecule de imunoglobuline într-o secundă şi are o durată de viaţă de câteva zile. Poate fi găsit, în principal, în organele limfoide periferice: splină, ganglioni, limfatici, diferite ţesuturi. În mod normal, este foarte rar întâlnit în sângele periferic. Marker-ii de suprafaţă pentru stadiul de plasmocit sunt: CD34, CD45, PCA-1 şi PCA-2. Plasmocitul pierde o mare parte din marker-ii specifici limfocitului B (CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD32, HLA-II precum şi IgM şi IgD).

În 1992, Klinman şi colab. Propun existenţa a trei populaţii de limfocite B, diferenţiate între ele fenotipic şi funcţional. Conform acestei ipoteze, limfocitele B ar fi reprezentate de:

❶ Limfocite B clasice (Fig.25), numite şi B2 sau AFC(Antibody Forming Cell), responsabile de răspunsul imun primar. Ele ar reprezenta majoritatea limfocitelor B din splină, ganglionii limfatici şi sânge.

❷ Limfocitele B cu memorie ai căror progenitori reprezintă 5-10 % din limfocitele B splenice. Acestea se caracterizează printr-un nivel scăzut de HSA (Heat Stable Antigen) şi după stimulare evoluează către limfocite B cu memorie. Acest proces are loc la nivelul centrilor germinativi din organele limfoide secundare. Ele sunt responsabile de răspunsul imun secundar.

❸ Limfocitele B CD5+, numite şi B1, prezente mai ales în cavitatea peritoneală şi în sângele periferic (2-6% din limfocitele B circulante).

Scanned with OKEN Scanner

Acestea, în urma stimulării antigenice, dau naştere la celule producătoare de anticorpi (AFC) dar nu şi la limfocite cu memorie. Sunt implicate, de asemeni, în răspunsul imun primar.

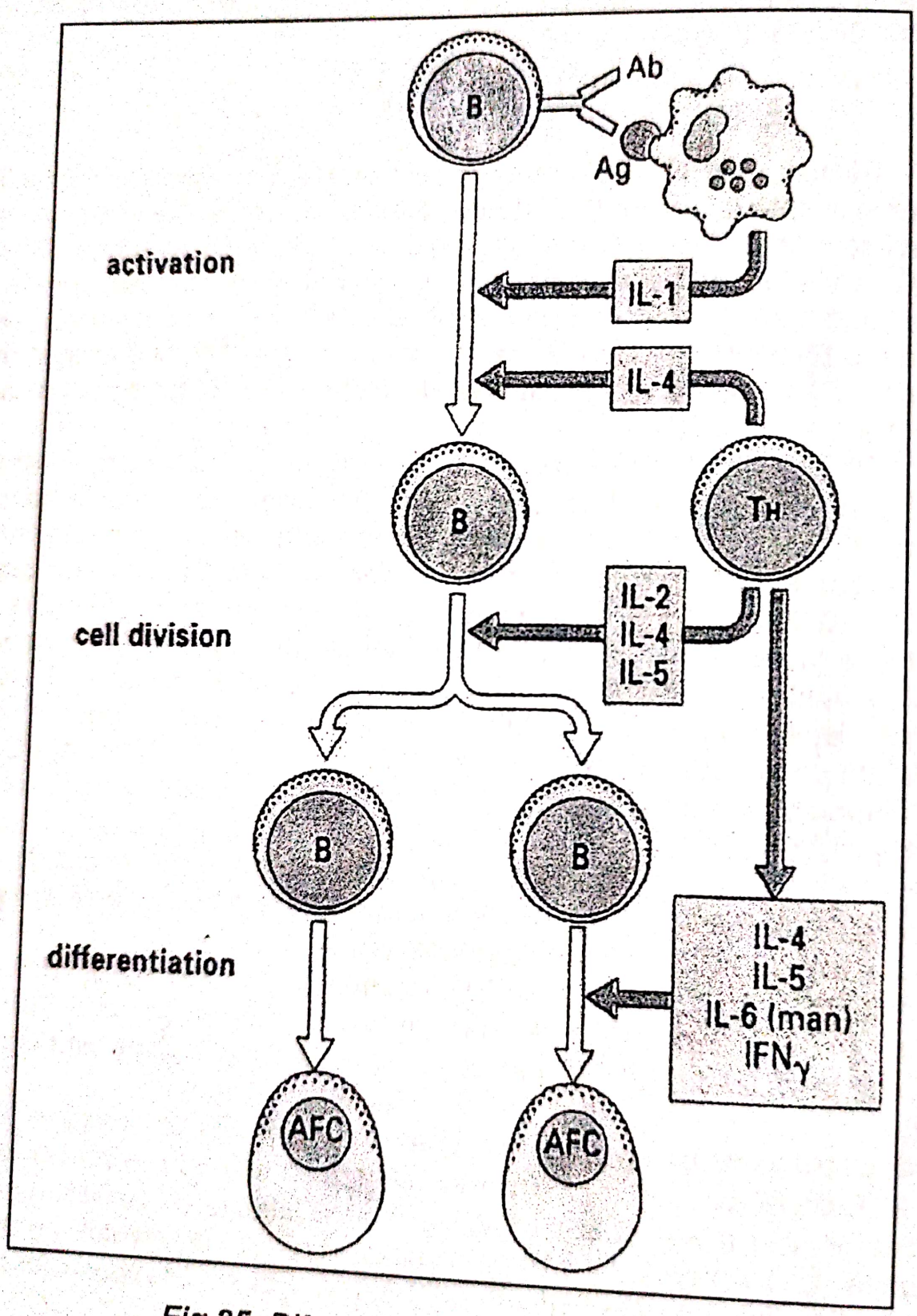


Fig.25: Diferenţierea limfocitelor B clasice (plasmocite AFC - Antibody Forming Cell)

Scanned with OKEN Scanner

Primul tip de imunoglobulină sintetizat de limfocitele B are lanţuri grele de tip μ fiind deci IgM. Ulterior, în unele celule, sinteza moleculelor de IgM este înlocuită cu cea de IgG care se poate transforma mai târziu în sinteza de IgA.

Menţionăm că în organism există cinci clase de imunoglobuline: IgM, IgG, IgA, IgE şi IgD, primele trei fiind mai bine reprezentate. Fiecare clasă de imunoglobuline este definită de tipul său de lanţ greu: μ, γ, α, Σ şi δ (vezi şi fiziopatologia metabolismului proteic) .

Într-un stadiu ulterior, o celulă sau un grup de celule B va întâlni antigenul corespunzător, va fi stimulată de acesta şi va prolifera, generând în final o clonă de plasmocite identice care au o mare capacitate de a fabrica imunoglobuline. Întreaga clonă produce un singur tip de anticorp, fiecare plasmocit secretând circa 2 000 de molecule anticorp pe secundă, durata vieţii unui plasmocit fiind de câteva zile. În cursul transformării limfocitului B în plasmocit, celula ia înfăţişarea aşa – numitului limfoblast.

O parte din celulele B păstrează însă trăsăturile limfocitare, devin aşa – numitele celule cu memorie imunologică, au o viaţă îndelungată şi asigură reacţiile imune de mare amploare ca răspuns la un nou contact cu antigenul (răspunsul secundar). De regulă, cantităţile mari de anticorpi secretaţi determină eliminarea antigenului din organism.

Imediat după instrucţia bursală, limfocitele, devenite acum limfocite B, sintetizează imunoglobuline (de pildă IgM) care apar la suprafaţa lor, unde pot fi identificate, fără însă a fi şi secretate în mediu. Adevărata producţie de anticorpi, care are loc după stimularea antigenică specifică este opera plasmocitelor, celule specializate, terminus de serie.

În procesul de transformare a unui limfocit din producător de IgM în IgG sau IgA etc, înlocuirea vizează numai lanţul greu ($\mu \rightarrow \gamma$) fără ca lanţul uşor sau porţiunea variabilă să sufere vreo modificare, astfel încât destinaţia (corespondentul) antigenică a celulei rămâne neschimbată. În secreţia de anticorpi intervine şi rolul cooperant al limfocitelor T. Dintre clasele de imunoglobuline, IgM este cea mai puţin dependentă de cooperarea limfocitelor T.

Limfocitele B (celulele B) reprezintă cca. 15 – 20 % din totalul limfocitelor circulante (din sângele periferic). Observate la microscopul cu lumină convenţională, nu pot fi diferenţiate de celulele T sau nule (NK şi K), dar studiate la microscopul electronic şi utilizând markeri de suprafaţă, se constată că suprafaţa lor este rugoasă (Fig.26) datorată imunoglobulinelor de suprafaţă.

Scanned with OKEN Scanner

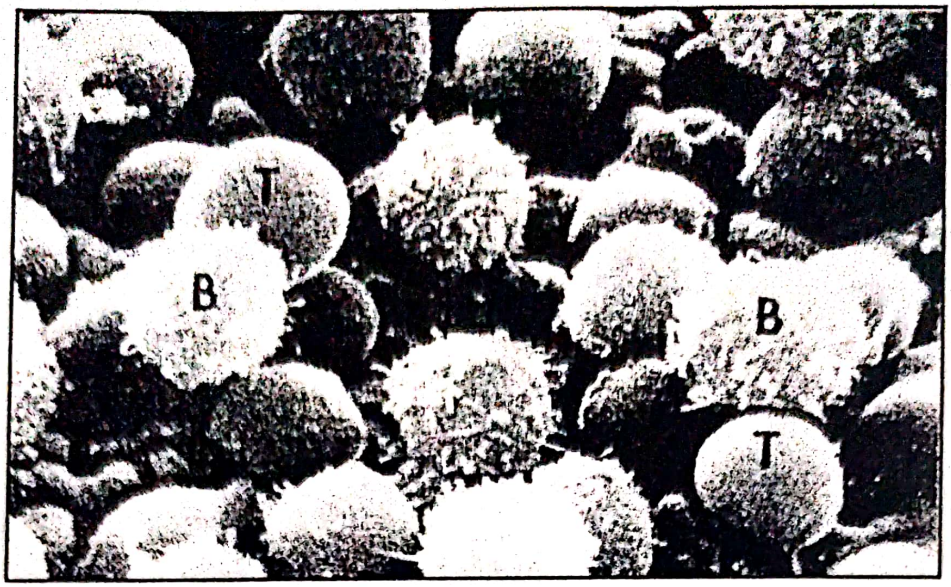


Fig.26 Limfocitele T şi B vizualizate cu microscopul electronic:

Faptul că imunoglobulinele produse de limfocitele B apar la un moment dat pe suprafaţa acestor celule, poate servi la identificarea limfocitelor B prin mijloace imunologice (contactul cu un ser antiimunoglobulină marcat cu fluoresceină). Prin metoda imuno-fluorescenţei, aproximativ 22 % din limfocitele circulante îşi trădează apartenenţa la seria B.

Graţie acestor tehnici de identificare imunologică s-a putut stabili faptul că leucemia limfatică cronică este o proliferare neoplazică a limfocitelor B.

Funcţiile biologice ale anticorpilor Acestea sunt destul de variate, diversitatea imunoglobulinelor având şi un corespondent funcţional în sensul anumitor specializări.

Funcţia principală a imunităţii umorale, ca şi a celei celulare dealtfel, este inactivarea şi eliminarea unor substanţe străine care au pătruns în organism, aparatul imunitar fiind dotat în cel mai înalt grad cu mecanisme de control al identităţii moleculare şi cu capacitatea de a reacţiona strict specific. S-a constatat că faţă de un anume antigen, răspunsul imun se face selectiv , pe una sau câteva clase şi subclase de imunoglobuline.

IgG este clasa de imunoglobuline cea mai bine reprezentată în ser. Preparatele comerciale de gamaglobulină conţin în special IgG. Transferul transplacentar de IgG stă la baza concentraţiilor ridicate ale acestei imunoglobuline la nou – născut.

Principalele funcţiuni ale IgG privesc neutralizarea toxinelor şi a agenţilor patogeni. Faptul că moleculele de IgG trec cu uşurinţă în spaţiul extravascular şi în unele umori, uşurează activitatea antitoxică,

Scanned with OKEN Scanner

deoarece toxinele sunt în general foarte difuzibile. Serurile antitoxice selecţionate (antitetanic, antibotulinic, antidifteric) conţin în special IgG. Subclasele IgG1 şi IgG3 activează complementul, ducând la liza germenilor bacterieni. Prin fixarea extremităţii Fc pe receptorii fagocitelor, IgG realizează o punte între particula antigenică (bacterie, etc) şi celulă, favorizând astfel fagocitoza. IgG are şi acţiuni antivirale, injectarea lor putând proteja organismul de varicelă, rujeolă, oreion, hepatită etc.

În cazul IgA, funcţia de primă importanţă este protecţia antiinfecţioasă pe care o exercită la suprafaţa mucoaselor unde este secretată. Concentraţii însemnate de IgA apar în secreţiile exocrine: lapte, secreţiile tubului digestiv şi mucoaselor respiratorii, urină etc. Se pare că prin anumite legături chimice, dimerii de IgA se fixează pe suprafaţa mucoaselor, neputând fi cu uşurinţă îndepărtaţi mecanic. În cadrul protecţiei antiinfecţioase, acest covor de IgA aplicat pe mucoase are o importanţă excepţională. Un exemplu este împiedicarea fixării şi colonizării bacteriilor pe suprafeţele mucoase.

Imunoglobulinele M sunt primul model de anticorp care apare pe scara onto – şi filogenetică. Totodată ele reprezintă prima clasă de anticorpi identificabili după o imunizare. Spre deosebire de IgG, anticorpii IgM nu străbat placenta, dar sunt secretaţi în colostru şi lapte, de unde pot trece în sângele nou-născutului, acărui mucoasă intestinală este încă permeabilă. Instalarea timpurie a reacţiei imune cu anticorpi de tip IgM în viaţa intrauterină face ca un nivel seric neobişnuit de ridicat la un nou – născut să fie un indiciu de infecţie intrauterină (toxoplasmoză, virus citomegalic, rubeolă, lues etc.) IgM este cea mai puternică activatoare de complement, fiind în consecinţă, deosebit de bacteriolitică şi hemolitică. Ca şi subclasele de IgG care activează complementul, IgM cuplat cu antigenul iniţiază o serie de mecanisme biologice, mediate de sistemul complementului (efecte chemotactice, de imunoaderenţă, de creştere a permeabilităţii etc.).

În ceea ce priveşte IgE, deşi aspectele favorabile organismului sunt mai puţin cunoscute, activitatea lor reaginică de mediere a reacţiilor alergice de ordinul I afost amplu studiată. Cantitatea de IgE care circulă în sânge este mică, aceasta fiind repede şi puternic fixată pe suprafaţa mastocitelor. Fixarea se face în baza afinităţii Fc pentru receptorii mastocitari.

Pe suprafaţa unui singur bazofil se pot fixa 40 000 de molecule de IgE. Pentru activarea mastocitului purtător de IgE este necesară interacţiunea unui antigen cel puţin bivalent cu două molecule de IgE alăturate. În urma acestui proces mastocitul se degranulează expulzând

Scanned with OKEN Scanner

o serie de substanţe active biologic de tipul factorului chemotactic pentru eozinofile, histamină, SRS – A şi altele.

Cel mai puţin sunt cunoscuţi anticorpii din clasa IgD, care dealtfel nu reprezintă decât 0,2 % din masa imunoglobulinelor serice. În plus, IgD nu pot fi detectate la toţi indivizii părând a reprezenta o linie imunoglobulinică accesorie şi dispensabilă. Dealtfel, ca şi în cazul IgE, această absenţă nu pare a avea consecin]e patologice. Totuşi, IgD sunt foarte vechi ca apariţie filogenetică. IgD nu se fixează pe monocite, mastocite sau pe neutrofile, nu străbat placenta şi nu activează complementul.

Identificarea limfocitelor B în funcţie de imunoglobulinele aflate pe suprafaţa lor indică o proporţie surprinzător de ridicată de limfocite IgD la nou-născut, pentru ca ulterior să scadă. Acest comportament ar indica participarea IgD la inducerea toleranţei imune faţă de antigenele identificate ca proprii (self).

Limfocitul T

Limfocitele T îşi au originea în celula stem multipotentă localizată în măduva osoasă (la adult) şi în ficatul şi splina fetală. Dezvoltarea limfocitelor T este un proces complex şi se face pentru majoritatea acestor celule cu participarea timusului, de unde şi numele de limfocite T sau timo-dependente. Factorii care determină migrarea precursorilor limfoizi T din măduva osoasă în timus sunt puţin cunoscuţi.

Funcţionarea adecvată a acestor celule este dependentă de două proprietăţi ale TCR (receptorul de antigen al celulei T):

- capacitatea de a recunoaşte antigenele nonself doar în asociere cu propriile molecule MHC şi
- toleranţa faţă de antigenele self.

Interacţia cu propriile molecule MHC este necesară deoarece, spre deosebire de limfocitul B, limfocitul T nu recunoaşte antigene native.

Acestea sunt în prealabil procesate şi prezentate în asociere cu moleculele MHC de către celulele specializate. Pe de altă parte, existenţa unor clone autoreactive ar periclita integritatea structurilor self şi ar putea duce la manifestări autoimune, fapt evitat prin eliminarea acestor celule. Procesul de selecţie timică asigură îndeplinirea condiţiilor enumerate mai sus. Limfocitele T care nu respectă aceste criterii vor fi înlăturate prin deleţie clonală (eliminare fizică) sau anergie (inactivare funcţională).

Selecţia pozitivă este procesul care asigură supravieţuirea şi maturarea acelor clone de limfocite T al căror TCR este capabil să recunoască propriile molecule MHC. Acele clone de limfocite T care nu au capacitatea de recunoaştere a selfului vor muri prin apoptoză.

Scanned with OKEN Scanner

Numărul celulelor care mor în cursul procesului de selecţie pozitivă este foarte mare (80-90% din timocitele corticale dispar înainte de a atinge medulara). Clonele de limfocite T al căror TCR poate recunoaşte molecule MHC proprii se vor salva de la apoptoză şi vor continua procesul de maturare.

Selecţia negativă este procesul prin care sunt eliminate acele clone de limfocite T al căror TCR interacţionează cu antigene proprii. Dacă astfel de limfocite T ar fi descărcate în periferie, ele ar putea declanşa fenomene autoimune prin agresarea structurilor self. Limfocitele T care depăşesc în mod fiziologic procesul de selecţie negativă nu recunosc antigenele self şi, ca urmare, nu se activează la contactul cu acestea, proces numit şi tolerizarea limfocitelor T. Fenomenul are loc în timus, cu precădere în zona medulară.

Pentru a fi operativ, conceptul selecţiei negative trebuie să pornească de la premiza că limfocitele T vor putea intra în contact la nivel timic cu toate tipurile de antigene self, fapt doar parţial dovedit. O parte din antigenele self nu sunt însă prezente la nivel timic, fiind sechestrate în situsuri inaccesibile (antigenele din creier, tiroidă, testicul, globul ocular). Faţă de aceste antigene, sistemul imun posedă în periferie clone de limfocite T reactive, ceea ce ar explica declanşarea unor manifestări autoimune, "spontan" sau după agresiuni virale ori traumatice la nivelul acestor "antigene sechestrate".

Din totalul limfocitelor circulante, limfocitele T (celulele T), reprezintă 70 – 80 %.

Pe baza marker-ilor de suprafaţă, limfocitele T mature au fost clasificate în două subpopulaţii principale:

❶ T CD4+ CD8-, numite şi limfocite T helper (ajutătoare) şi

❷ T CD8+ CD4-, sau citotoxice/supresoare.

Deşi această nomenclatură este încă mult utilizată, datele experimentale acumulate până în prezent sugerează că această viziune este simplistă şi parţial incorectă.

Celulele T helper (CD4+) sunt celule reglatoare cu rol central, în reacţia imună, care stimulează LTc, LB şi Mf să răspundă antigenului. LTh sunt definite ca celule CD4+ şi conţin două subtipuri populaţionale: Th1 şi Th2, ambele CD4+.

Celulele T citotoxice (CD8+) sunt celule efectoare propriu-zise capabile să distrugă în mod direct celula ţintă care exprimă antigene străine ca: antigene virale, tumorale sau implicate în rejetul de grefă.

Celulele T supresoare sunt implicate în supresia celor două tipuri de celule T şi B; sunt desemnate ca făcând parte din categoria celulelor CD8+. Sistemul T supresor controlează nu numai activitatea imunologică a celulelor de tip B dar şi pe cea a sistemului T.

Scanned with OKEN Scanner

Celulele T sunt producătoare de limfokine (molecule secretate ce intră în categoria citokinelor), implicate în inducerea fazelor efectoare ale răspunsului imun; limfokinele şi monokinele sunt considerate a fi semnale informaţionale pentru celulele sistemului imun.

Aceste substanţe se leagă de receptorii celulari generând semnale spre nucleu, care vor activa sau inhiba activitatea celulelor; apar astfel o întreagă reţea de mesageri umorali solubili care stabilesc conexiuni intercelulare. Eliberate local în inflamaţie sau la nivelul organelor limfoide, pot interveni major în reglarea şi controlul funcţiilor de apărare imună a organismului (ca imunomodulatori).

***Tabel nr.IV.** Principalele interleukine şi caracteristicile lor*

Tipul	Sursă	Efect biologic
IL-1	Macrofagele, celule endoteliale	Activarea celulelor T, activarea şi proliferarea celulelor B, stimularea producerii de PGE_2, febră (în inflamaţie); activează chemotactismul PMN;
IL-2	Limfocitele T	Proliferarea celulelor T şi B; Creşte activitatea citotoxică a celulelor T, K, NK;
IL-3	Limfocite T	Stimulează diferenţierea celulelor stem din măduvă;
IL-4	Limfocite T	Stimulează creşterea celulelor T, B şi a mastocitelor;
IL-5	Limfocite T	În diferenţierea limfocitelor B, în celulele producătoare de Ac.
IL-6	Limfocite T, monocite, fibroblaste, celule tumorale	Implicate în maturarea limfocitelor T, B; stimulează ficatul pentru producerea de proteine de fază acută; inhibă fibroblastele; stimulează creşterea celulelor precursoare hemoatopoietice;
IL-7	Celule stromale din măduvă şi timus	Stimulează creşterea celulelor precursoare hemoatopoietice;
IL-8	Macrofage, celulele endoteliale	Activează chemotactismul PMN;
IL-9,10	Limfocite T, macrofage	Supresia funcţiei macrofagelor

Scanned with OKEN Scanner

Imunitatea mediată celular prezintă şi ea trăsăturile fundamentale ale reactivităţii imunologice (specificitate, reacţie secundară amplificată, memorie îndelungată) dar elementele efectoare nu sunt anticorpii ci o anumită categorie de limfocite.

Spre deosebire de imunitatea umorală care poate fi transmisă pasiv prin ser sau fracţiuni globulinice, imunitatea celulară poate fi transferată numai prin limfocite, celule splenice sau celule din exsudatul peritoneal. Aceste celule aparţin sistemului T (timodependente)

IMUNOTOLERANŢĂ ŞI BOLILE AUTOIMUNE

Sistemul imun în timpul dezvoltării sale ontogenetice "inventariază" antigenele cu care vine în contact, recunoscându-le ca şi proprii; cele care au "lipsit" de la acest proces sunt considerate străine şi vor fi eliminate. În acest fel se realizează starea imunologică de non răspuns la self sau de toleranţă, faţă de cele străine. Toleranţa reprezintă probabil un proces activ, care implică producerea în mod continuu de reglatori inhibitori umorali şi celulari. Organismul prezintă două tipuri de imunotoleranţă: naturală şi câştigată.

Imunotoleranţa naturală se dezvoltă în timpul perioadei embrionare, la un contact regulat cu structurile proprii sau străine, deci înaintea încheierii procesului de maturare a sistemului imun, conducând la formarea unei incapacităţi de reacţie imunologică.

Imunotoleranţa câştigată se poate dezvolta după naştere, când sistemul imun este complet dezvoltat, prin intervenţia repetată şi în doze mici a antigenului asupra organismului (ex. inoculări repetate pe cale subcutanată a unor doze mici de Ag realizează desensibilizarea organismului şi evitarea reacţiilor alergice). În general, factorii care pot influenţa instalarea toleranţei imunologice sunt:

- imaturitatea imunologică (a organismului);
- factorii genetici;
- caracteristicile Ag (complexitatea moleculei de Ag – substanţele chimice cu o structură simplă şi cu greutate moleculară mică pot rămâne mai multă vreme în organism, fiind mai bine tolerate decât cele cu greutate moleculară mare; capacitatea sa de dispersie în organism; starea fizică a moleculei de Ag – polimerii moleculari sunt imunogeni vs monomeri, de aici necesitatea utilizării în terapie de molecule monomer, în scopul evitării apariţiei reacţiilor imune);
- doza de Ag;
- persistenţa Ag (în organism);
- calea de inoculare.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea toleranței față de Ag self este cunoscută ca autoimunitate, în care apar procese de autoagresiune care țintesc fie determinanții antigenici ai unui singur organ declanșându-se autoimunitatea cu specificitate de organ (ex. tireotoxicoza, tiroidita autoimună – Hashimoto, mixedemul primar, anemia pernicioasă, anemia hemolitică, gastrita atrofică autoimună, vitiligo, boala Addison), fie determinanții antigenici existenți la nivelul mai multor organe, apărând autoimunitate sistemică (apar autoanticorpi cu specificitate pentru Ag proprii larg răspândite ca în: LED, dermatomiozita, sclerodermia, poliarterita reumatoidă). Agresivitatea autoimună poate fi realizată de către anticorpi, celulele T citotoxice, NK şi macrofage.

În explicarea instalării *autoimunității* sunt avansate câteva mecanisme cum ar fi:

- recunoaşterea antigenelor ascunse sau sechestrate (Ag din SN – inclusiv mielina, cristalin, tiroidă, spermatozoizi, "sechestrate" prin bariere anatomice, fără să fi fost "inventariate" de celulele sistemului imun în cursul perioadei embrionare, nu pot fi recunoscute ca făcând parte din self);
- creşterea activității celulelor T helper;
- diminuarea funcției celulelor T supresoare;
- activarea celulelor B, independent de celulele T;
- modificarea antigenelor self (chimic sau prin microorganisme);
- reactivitate încrucişată între antigenele autoloage şi antigenele microbiene (structuri străine cu aceleaşi caracteristici antigenice ca ale organismului, pot induce reacție imună, ce se îndreaptă împotriva substanței străine şi împotriva propriului țesut).

În categoria bolilor imune sunt incluse: Lupusul eritematos diseminat – LED (model de referință pentru bolile imune), artrita reumatoidă, sindromul lui Gougerot – Sjogren – SGS, sclerodermia sistemică (scleroza sistemică progresivă), boala Greave, tiroidita Hashimoto, mixedemul primar, anemia pernicioasă, sindromul Goodpasture, colita ulcerativă.

Autoimunitatea este un fenomen care are la bază o reacție imunitară față de antigene proprii. Această situație nu este sinonimă cu starea de boală, deoarece în multe cazuri prezența anticorpilor nu este însoțită de vreo suferință aparentă.

În patologia celulară, o altă scăpare de sub control stă la originea *neoplaziilor*.

În concluzie, potrivit acestei teorii, eroarea inițială care generează reacția autoimună aparține sistemului imunoformator. Fără a nega această posibilitate, o serie de fapte susțin că antigenul se modifică, pierzându-şi astfel calitatea de self. Aceste modificări sunt

Scanned with OKEN Scanner

induse de virusuri, de toxine microbiene, de radiaţii şi de substanţe chimice care se fixează pe macromoleculele organismului, funcţionând ca nişte haptene. Chiar după eliminarea agentului iniţiator, procesul autoimun odată declanşat se poate întreţine pe baza cross-reactivităţii. Prin acest mecanism, infecţia virală, de pildă, a rupt starea de autotoleranţă imunologică.

Autoagresiunea imună poate fi realizată prin ambele sisteme, umoral şi celular, ca şi prin mecanisme conjugate cum este sistemul limfocitelor K anticorpodependente.

În unele boli autoimune cum ar fi anemiile hemolitice, anticorpii au un caracter monoclonal (având exclusiv lanţuri "kapa" sau "lambda") pe când într-o serie de alte boli, cum este lupusul eritematos diseminat, caracterul anticorpilor este policlonal.

Caracterul monoclonal indică o mutaţie pe o linie a limfocitelor B în urma căreia a apărut o clonă patologică.

Autoimunitatea ca şi neoplaziile limfoide sunt, după Fudenberg, boli care rezultă dintr-o aberaţie imunologică caracterizată prin deprimarea (eliminarea) celulelor T supresoare.

Markerii genetici ai regiunilor constante ale imunoglobulinelor sunt aşa – numitele alotipuri. S-a constatat că administrarea unui ser imun anti-alotip este urmată de suprimarea producerii anticorpilor ce conţin alotipul respectiv, suprimare ce poate fi tranzitorie sau definitivă. Fenomenul este legat de intervenţia unor celule T cu funcţie supresoare, deoarece administrarea unui ser antilimfocite T este urmată de reexprimarea alotipului respectiv.

Bolile autoimune, caracterizate prin exacerbarea limfocitelor B, ar fi deci consecinţa unei deficienţe a limfocitelor T. Prin această prismă bolile autoimune apar, în anumită măsură, ca nişte sindroame imuno-deficitare.

STĂRILE IMUNODEFICIENTE

Imunodeficienţele pot fi primare (congenitale) sau pot fi câştigate (secundare). În aceste stări, pot fi implicate cele două sisteme imune: specific (celulele T, B sau ambele tipuri de celule) sau nespecific (ex. Deficienţa congenitală sau câştigată a funcţiei leucocitare, deficienţe ale sistemului complement).

Boli însoţite de deficienţa răspunsurilor imune care pot fi:

Deficienţe imunologice primare (congenitale): afecţiuni în care dezvoltarea şi/sau maturarea limfocitelor este alterată la diverse nivele ca urmare a unor anomalii genetice. Simptomatologia clinică este dominată de complicaţii infecţioase. O parte din aceste boli rezultă din

Scanned with OKEN Scanner

absența dezvoltării unei singure populații de limfocite (B sau T) și realizează un adevărat experiment natural, care afectează toate aspectele structurale și funcționale: agammaglobulinemia Bruton (deficit izolat al imunității umorale cu absența formării centrilor clari ai foliculilor limfoizi), sindromul di George (deficit izolat al imunității mediate celular), depleția limfocitelor din ariile timodependente din organele limfatice provocată de absența dezvoltării timusului. Într-un număr de afecțiuni, imunodeficiența este mixtă, umorală și celulară: ataxia telangiectazică, sindromul Wiskott – Aldrich, hipoplazia hematopoietică generalizată. În altele, ca disgenezia reticulară sau agammaglobulinemia helvetică, tulburarea primară este situată la nivelul celulelor stem, iar imunodeficiența ce rezultă este globală.

Deficiențe imonologice secundare (dobândite): însoțesc o serie de afecțiuni ca: timoame; pierderi de Ig (sindrom nefrotic). Enteropatii cronice, fistule intestinale); pierdere de limfocite (dermatita exfoliativă); sarcoidoză; infecții cronice (micoze, lepră, leishmanioză); tumori ale țesutului limfoid (leucemie limfoblastică, leucemie limfatică cronică, limfosarcom, limfom Burkitt, boala Hodgkin, mielomul multiplu, boala Waldenström) alte cancere. Administrarea de medicamente citostatice sau de corticoizi se însoțește, de asemenea, de deprimarea răspunsului imun.

LEUCOZELE (LEUCEMII)

Ca definiție leucemiile (leucoze) sunt procese patologice maligne ale "pool"-ului leucopoietic global sau diferențiat mielopoietic și limfopoietic, determinate de *amplificarea funcției de proliferare* și de *diminuarea funcției de citodiferențiere*, cu sau fără alterări în *citodiabază*. Mai concis, leucemiile constau din înmulțirea în exces a celulelor tinere (de obicei, dar nu întotdeauna), din descărcarea lor în exces în periferie și din infiltrația lor în diverse țesuturi ale organismului. Înmulțirea în exces se însoțește, în leucemiile acute, de un deficit total de maturație, astfel că se înmulțesc numai celulele foarte tinere; în leucemiile cronice nu apare o inhibiție a maturației, astfel că înmulțirea se produce pe toate vârstele, predominând pe vârsta medie, pentru leucemia mieloidă cronică, sau pe vârsta adultă în leucemia limfoidă cronică.

Proliferarea poate să afecteze selectiv "pool"-ul de celule tinere sau "pool"-ul anumitor vârste diferențiate spre linia mieloidă, limfoidă, eritrocitară sau megacariocitară. Procesul leucemic proliferativ începe în organul leucopoietic principal, măduva sau ganglionii limfatici, apoi se întinde în general în toate țesuturile cu structură reticulo-histiocitară și

Scanned with OKEN Scanner

cu potenţial hematopoietic embrionar sau postembrionar. Avem astfel, în leucemia mieloidă cronică, un debut leucemic în măduvă şi o proliferare extramedulară în ficat şi splină. În leucemia limfatică cronică debutul este în ganglionii limfatici, extinzându-se apoi în măduva osoasă, în splină şi frecvent în alte ţesuturi.

Fig.27: *Leucoză mieloblastică acută.*

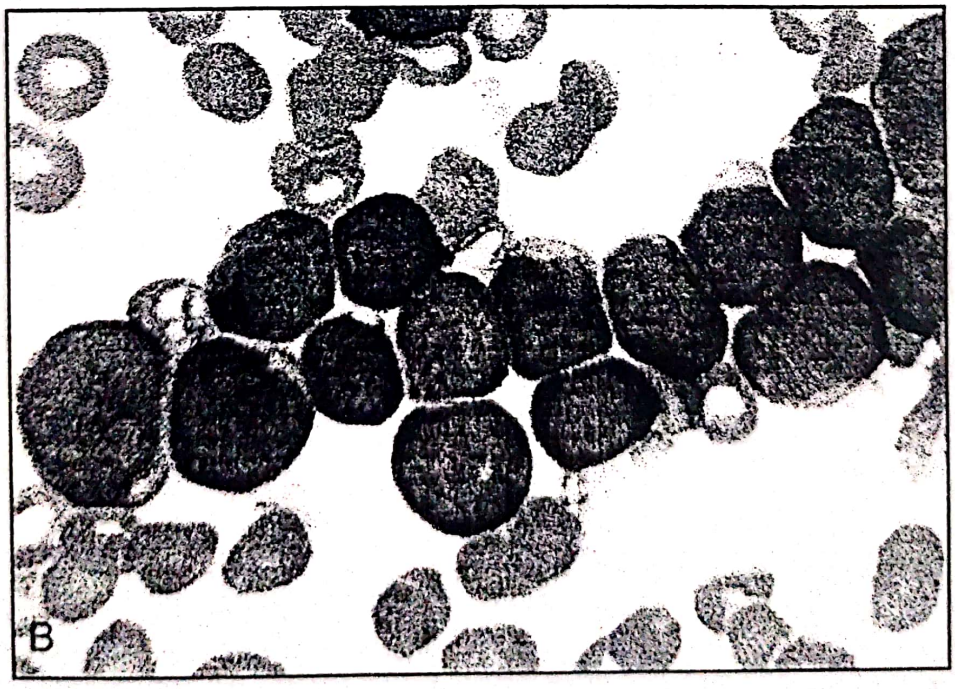


Fig.28: *Leucoză limfoblastică acută.*

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere hematologic şi după intensitatea descărcării celulare periferice, leucozele acute se pot împărţi în *forme leucemice, forme subleucemice* şi *forme aleucemice*, numărul de leucocite periferice fiind respectiv peste 40 000, până la 15 - 20 000 şi sub 8000/mmc. Intensitatea descărcării în periferie (citodiabază), care clasează leucemiile în una din aceste forme este determinată de intensitatea tulburării centrale de maturaţie.

Gradul tulburării de maturaţie şi diferenţiere determină apoi cele două clase mari de leucemii, diferite ca evoluţie clinică: leucemii acute şi leucemii cronice. *În leucemiile acute*, proliferarea se limitează la o hiperdiviziune homeoplastică a celulelor blastice tinere (Fig.27, 28), blocând fenomenul de maturaţie; hiperdiviziunea este extensivă, *blocând în plus hematopoieza celorlalte serii sanguine*. În leucemiile cronice, proliferarea afectează toate vârstele de celule, predominând pe mielocite în leucemiile mieloide cronice (Fig.29) şi pe limfocitele adulte, medii sau mici în leucemiile limfatice cronice.

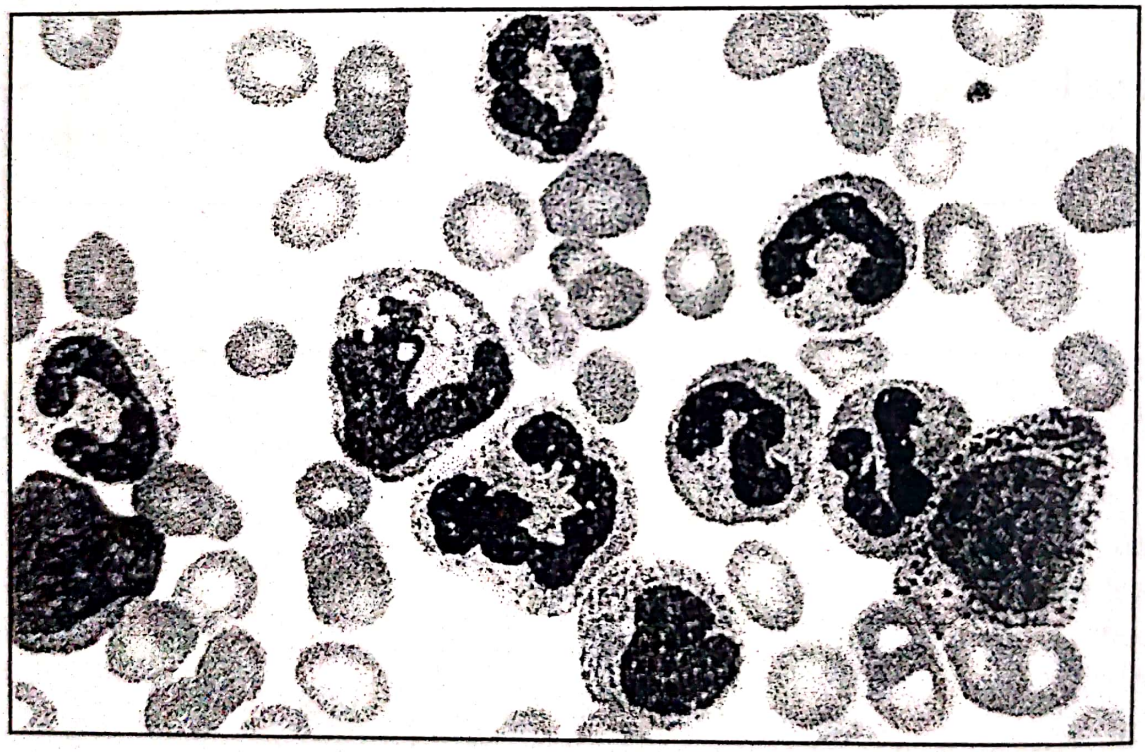


Fig.29: Leucemie mieloidă cronică (elementele seriei mielocitare în diverse grade de maturaţie)

Evoluţia este lungă, existând o bună difrenţiere celulară, iar celelalte serii fiind afectate tardiv. *În leucemiile cronice* predomină forme leucemice cu număr mare de leucocite periferice. În leucemia acută există frecvent forme a- sau subleucemice, iar formele propriu-zise

Scanned with OKEN Scanner

leucemice se caracterizează prin leucocitoze mai moderate, rar ajungând la 80 000 – 100 000/mmc.

Cunoştinţele privind *etiopatogeneza leucozelor* umane se află încă în stadiul ipotetic. Acest grup heterogen de îmbolnăviri, deşi au un susbtrat comun sigur neoplazic, par să fie produse de diverşi factori etiologici, cu mecanisme patogenetice variate, posibil cu acţiuni preferenţiale pentru fiecare tip clinico-morfologic de leucoză în parte. Aici contribuie şi modalitatea particulară de răspuns a organismului. Majoritatea datelor converg în sensul unei dereglări a materialului genetic conţinut în ADN nuclear, ca urmare a efectului oncogen exercitat de diverşi factori nocivi. Dintre factorii leucemici, mai acceptaţi sunt factorii infecţioşi virali, factorii fizico-chimici şi cei genetici. Pentru fiecare există argumente convingătoare, de ordin experimental, dar demonstrarea lor încă nu este posibilă în clinică.

➤ *Factorii infecţioşi virali* au un rol etiologic de mult dovedit în producerea leucozelor la păsări şi şoareci. Epizootiile de leucoze bovine se explică prin contaminarea cu virus leucozogen din furajele contaminate de şoareci. Există o corelaţie statistică şi între aceste epizootii şi creşterea numărului de leucoze la copiii alimentaţi cu lapte da vacă bolnavă. De asemenea, cu filtrate tisulare sau din urina bolnavilor s-au produs reacţii de tip leucozic la animale sau în culturile de celule normale. Electronooptic, în celulele leucemice au fost semnalate uneori imagini asemănătoare particulelor de virus. Nu există însă dovezi pentru transmiterea interumană a bolii, iar datele experimentale nu permit încă concluzii cu aplicare la om.

➤ *Factorii fizici şi chimici* Radiaţiile ionizante au un efect leucozogen recunoscut. Persoanele expuse timp îndelungat la doze mici de iradiaţii (medici radiologi, cei expuşi la accidente nucleare.) fac leucoze de nouă ori mai frecvent decât restul populaţiei. La aceştia s-a constatat uneori şi instalarea anomaliei cromozomiale caracteristice mieloleucozei cronice, înaintea apariţiei manifestărilor clinice de boală. Este semnalată şi înmulţirea leucozelor după tratamente cu izotopi radioactivi ^{32}P, ^{131}I etc.

➤ *Factorii fizici şi chimici* Dintre agenţii chimici, este demonstrat efectul cancerigen al compuşilor organici din gudron (benzpirenul etc) cu care, la animale, se poate obţine experimental uneori cancer, alteori leucoză, sau ambele, după modul de administrare.

➤ *Factorii genetici* sunt din nou luaţi în considerare. La anumite specii de animale selecţionate, leucoza se transmite spontan la 80 % din descendenţi. Nu există dovezi că la aceste animale ar exista şi o infecţie concomitentă cu un virus, presupus de unii a fi cauzatorul bolii

Scanned with OKEN Scanner

mai presus de factorii genetici. La om s-au identificat uneori agregări familiale sugestive, dar în număr insuficient pentru a fi concludente.

În clinică, marea majoritate a leucozelor apar cu caracter primitiv, fără evidenţierea certă a vreunuia dintre factorii enumeraţi. Leucozele cu celule imature pot însă surveni cu o incidenţă relativ crescută în urma stărilor de insuficienţă medulară, mai ales după cele de tipul "anemiei refractare". Această hemopatie poate să preceadă cu 1-2 ani dezvoltarea leucozei. De asemenea, leucozele cronice pot surveni după mai mulţi ani de evoluţie a *trombocitemiei* sau *poliglobuliei primitive*. În antecedentele bolnavilor cu orice formă de leucoză, dar mai ales la cele cu celule imature, se remarcă frecvenţa noxelor reticulotrope (febră tifoidă, malarie, viroze respiratorii, hepatite acute etc.), ce se poate presupune că influenţează structurile biologice ale celulelor matcă şi, în acelaşi timp, debilitează sistemul de apărare celulară al organismului.

Studiile *histo-enzimochimice* arată că *fosfatazele alcaline leucocitare*, ce se găsesc la 10 – 50 % dintre leucocitele polinucleare neutrofile normale, *scad până la dispariţie numai în leucemia mieloidă cronică*. Aceste enzime sunt conţinute în granulaţiile neutrofile, ce corespund lizozomilor. Prezenţa fosfatazelor depinde de o genă din perechea XXII de cromozomi, iar dispariţia lor electivă în mieloleucoza cronică este atribuită tocmai anomaliei caracteristice a unuia dintre aceşti cromozomi, care este pitic (cromozomul "Philadelphia", Ph_1). Lipsa fosfatazelor alcaline leucocitare se însoţeşte optic şi de diminuarea granulaţiilor neutrofile.

În leucozele acute sunt diverse anomalii enzimatice. O parte dintre celulele imature sunt lipsite de asparaginsintetază, ceea ce le face sensibile la acţiunea inhibitoare a L-asparaginazei. La altele se constată acumulări de derivaţi ai acidului folic, denotând o susceptibilitate la acţiunea medicaţiei antifolice. Aceste particularităţi biochimice pot fi testate *in vitro*, în vederea alegerii citostaticului potrivit. Din această cauză este obligatorie stabilirea exactă a tipului de leucoză acută (cel mai frecvent limfoblastică şi mieloblastică). Atunci când aspectul neoplazic al celulei blastice nu permite diagnosticul exclusiv pe modificări morfologice, se recurge la teste citoenzimatice (*reacţia PAS* este pozitivă pentru leucoza limfoblastică iar *POX* este pozitivă pentru leucoza mieloblastică).

Prin structura sa modificată, celula leucozică are proprietăţi antigenice, ce pot stimula producerea de anticorpi anticelule leucemice, în cadrul procesului de apărare. Asocierea de anemii hemolitice, leucopenii şi trombocitopenii sau a simptomelor de colagenoză poate avea această origine (manifestări paraneoplazice). *Insuficienţa*

Scanned with OKEN Scanner

imunologică este un alt revers al dereglării imunitare, determinând predispoziţii faţă de infecţii.

Alte modificări fiziopatologice întâlnite în leucoze sunt creşterea histaminemiei (în mieloleucoza cronică este caracteristică bazofilia) şi modificări ale proteinogramei, îndeosebi în limfoleucozele cronice şi unele leucoze acute, unde se întâlnesc hiperalfa$_2$globulinemii, hipo- sau hipergammaglobulinemii etc. Uneori se constată apariţia de anticoagulanţi antitromboplastinici sau activatori ai fibrinolizei, ce agravează sindromul hemoragipar iexistent (prin trombocitopenia secundară din leucozele acute).

Aspectul morfopatologic caracteristic. Modificările obişnuite în leucoze constau în extinderea măduvei roşii în diafizele oaselor lungi, cu abundenţă celulară. Mai rar se găsesc şi zone hipo- sau aplazice. Hipertrofia splinei şi limfoganglionilor este constantă, dar cu variaţii în funcţie de tipul leucozei.

Totdeauna este prezentă o infiltraţie celulară în interstiţiile viscerale, în ţesutul conjunctiv lax, adeseori şi în seroase sau mucoase. În mieloleucozele cronice domină splenomegalia, uneori gigantică, până la 10 kg, în care ţesutul limfoid este înlocuit prin metaplazie cu ţesut mieloid, bogat în granulocite, eritroblaşti şi megacariocite. Infarctele splenice sunt frecvente. În unele limfoleucoze, procesul poate fi cantonat un timp numai la nivelul splinei şi limfoganglionilor, fără metaplazie limfatică medulară sau invadare sanguină.

Leziunile hemoragice cu diverse localizări şi ulceraţiile mucoase de origine infecţioasă sunt mai frecvente în leucozele cu celule imature (insuficienţă medulară).

Foarte rar, în leucozele mieloide cronice sau acute se găsesc proliferări sarcomatoase ale timusului ori cu localizare subperiostală (clorom). În limfoleucozele cronice avansate se descoperă uneori grupuri izolate de limfoganglioni transformaţi sarcomatos.

Metode de investigaţie. Principalele metode utilizate în scop diagnostic sunt cele morfologice şi anume hemograma integrală şi examenul prin biopuncţii ale organelor hematopoietice. În cazul când numărul de leucocite este normal sau scăzut, examenul pe frotiuri din leucoconcentrate sanguine poate aduce relaţii utile.

Un aport considerabil îl aduce exploatarea citokinică a elementelor figurate, îndeosebi cercetarea fosfatazelor alcaline leucocitare, în diagnosticul diferenţial al mieloleucozei cronice. Mai rar se apelează la alte tehnici, pentru evidenţierea peroxidazelor sau a altor enzime celulare.

Cercetarea cariotipului contribuie la precizarea diagnosticului în mieloleucozele cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Testele de hemostază sunt necesare pentru precizarea patogenezei sindromului hemoragipar, ce poate avea mecanisme diverse.

REACȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE

Aşa cum a fost prezentat, sistemul imun implică organe şi diverse tipuri de celule, molecule, toate cu rol de protecție față de infecții, tumori, agenți străini chimici, transplant de țesut, celule sanguine transfuzate. În anumite situații, multe forme de reacție imună pot deveni dăunătoare, şi să conducă la un rezultat fatal. Aceste reacții imune sunt cunoscute ca reacții de hipersensibilitate, fiind rezultatul unui răspuns exagerat şi inadecvat la stimulare antigenică.

Clasificarea reacțiilor de hipersensibilitate:

- în funcție de momentul declanşării: imediate (după minute) sau întârziate (după ore sau zile);
- după P.G.H. Gell şi R.R.A. Coombs, în 4 tipuri: I, II, III (caracter imediat), IV (exprimare de tip întârziat şi caracter de mediere celulară).

Reacția de tip I
(hipersensibilitate imediată sau anafilactică)

Reacția de tip I este cunoscută şi ca "anafilactică", termen utilizat pentru prima oară de către Ch. Richet şi P. Portier (1962), care semnifică "lipsa de protecție' (ana = lipsă, philaxia = protecție). Este cunoscută şi ca "reacție atopică", termen ce desemnează declanşarea unui răspuns imun anormal, la stimuli antigenici normali; este o reacție tip Ag – Ac, care se produce după câteva minute de reexpunere la antigenul la care organismul a fost anterior sensibilizat. După extinderea ei reacția de tip I este: locală (reacție Ag – Ac limitată la nivelul: pielii, a bronhiilor) sau sistemică (implică toate funcțiile organismului).

Reacțiile de hipersensibilitate imediată se pot manifesta variat şi dependent de organul țintă; reacția de tip I se poate manifesta minor (ex. rinita alergică, dermatita atopică) sau sistemic (şocul anafilactic) ce poate pune în pericol viața. Semnele pot fi locale (eritem, edem, prurit, urticarie) sau generale (bronhoconstricție ce poate evolua spre asfixie, greață, vărsături, hipotensiune arterială urmată de colaps circulator).

Scanned with OKEN Scanner

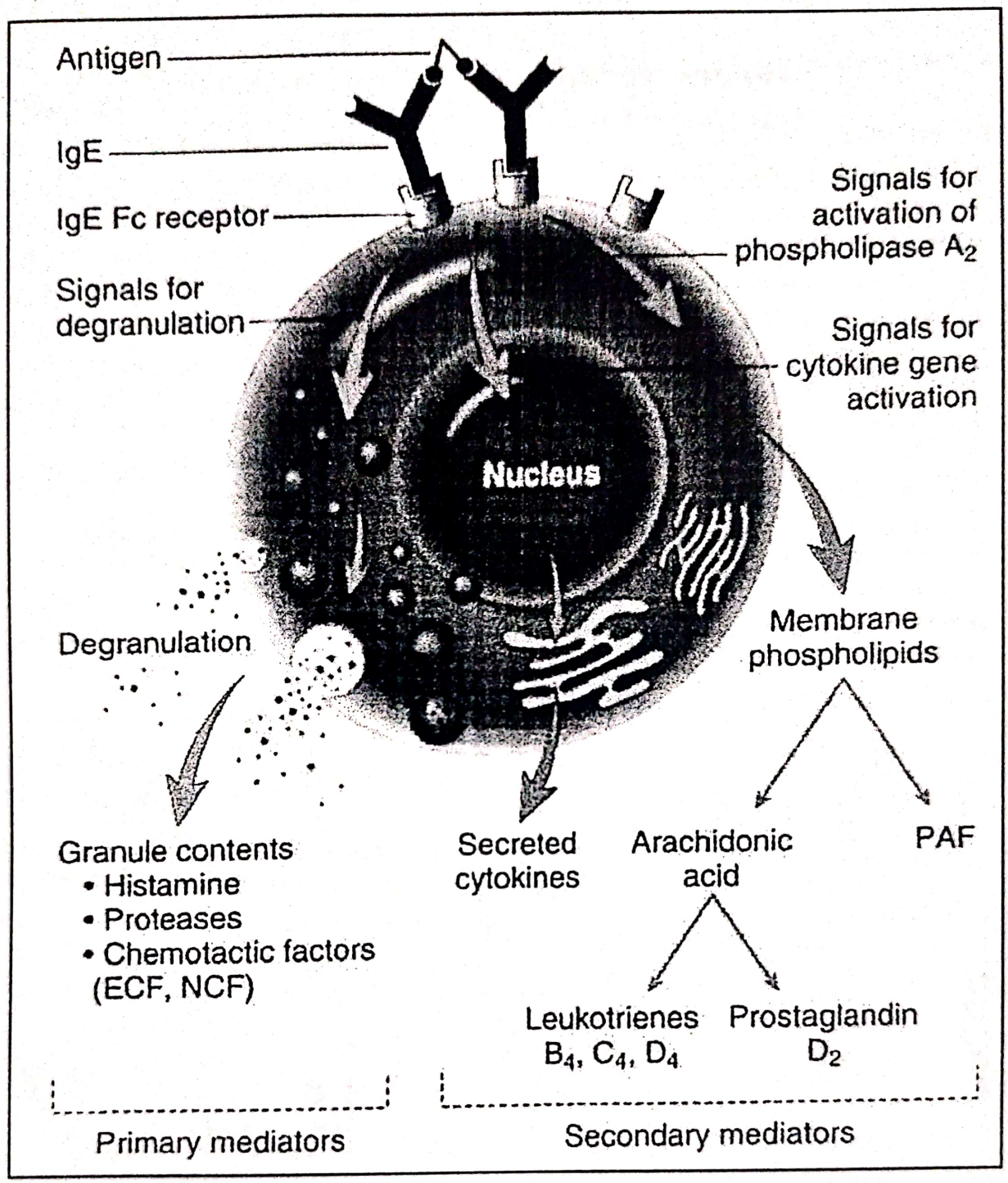


Fig.30: Activarea mastocitului în urma celui de al doilea contact cu Ag. Celulele fixatoare de IgE devin captatoare de Ag. În hipersensibilizarea de tip I, după activarea mastocitelor, se produce eliberarea mediatorilor chimici (vezi reacția inflamatorie). ECF-factor chemotactic pentru eosinofile, NCF-factor chemotactic pentru neutrofile, PAF-factor activator plachetar (după Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology, sixth edition, 1997, pg.88)

Scanned with OKEN Scanner

Reacția de hipersensibilitate de tip II (citotoxicitate mediată prin anticorpi)

În reacția de tip II, anticorpii reacționează cu componentele celulare normale sau modificate de la suprafața celulelor, conducând la distrugeri ulterioare sau la inactivarea celulei țintă. Anticorpii implicați în acest tip de reacție sunt în principal IgM sau IgG. Când aceşti anticorpi leagă antigenul de pe suprafața celulei organismului gazdă, care poate fi o moleculă self (în boala autoimună), o moleculă chimică sau produşi bacterieni adsorbiți pe suprafața celulei, se produce distrugerea acesteia prin mai multe mecanisme:

❶ activarea complementului (citotoxicitate mediată prin complement); Fig.31,

❷ citotoxicitate mediată celular, anticorp dependentă; (Fig.32)

❸ prin opsonizare (stimularea fagocitozei imune) (Fig.32).

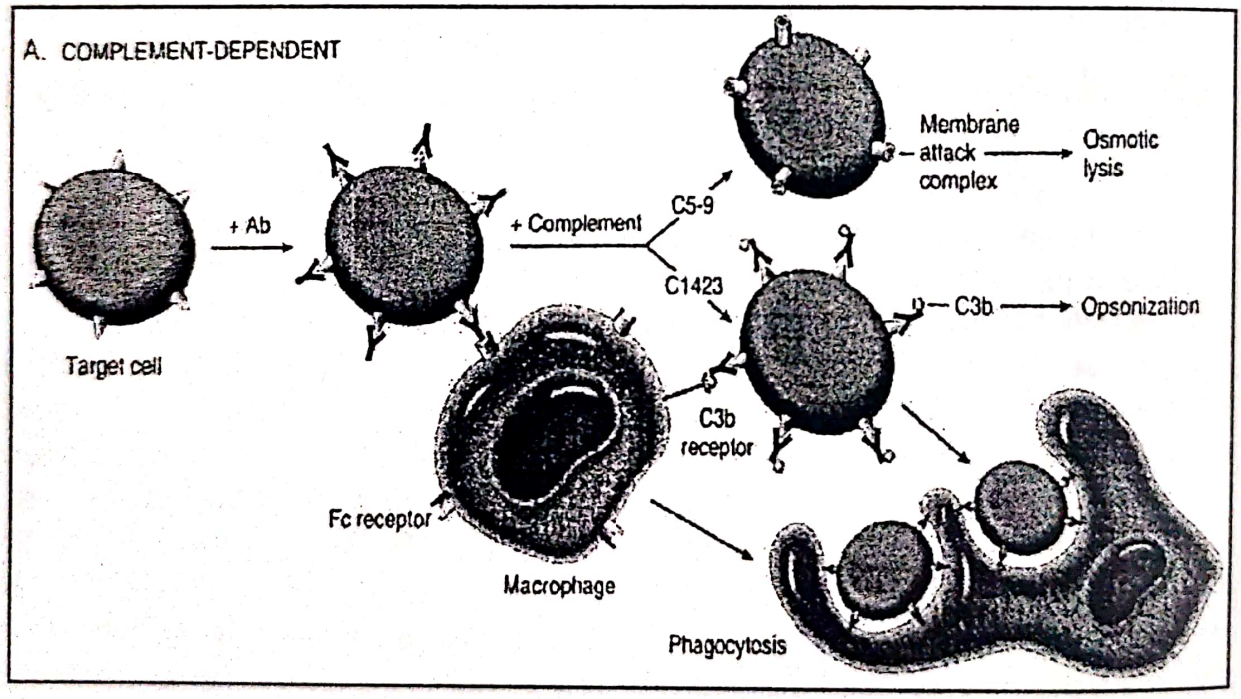


Fig.31: Ilustrarea primului mecanism de producere al reacție de hipersensibilizare de tip.II. Reacția este dependentă de fixarea de complement care determină sau liza celulară sau creşte susceptibilitatea celulei la fagocitoză (reacție de tip citotoxic-citolitic). (după Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology, sixth edition, 1997, pg.91)

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări ale reacţiei de tip II.

➤ hemoliza posttransfuzională (reacţie imediată la antigenele de grup sanguin non self care determină hemoliză i.v.);

➤ anemia hemolitică autoimună (pacienţii produc anticorpi la antigenele hematiilor proprii; aceşti anticorpi aparţin la două tipuri funcţionale diferite: "aglutinine la cald" care reacţionează cu hematiile proprii, lizându-le numai la temperatura corpului şi "aglutinine la rece" care reacţionează numai la temperaturi mai joase decât cea normală, astfel că aceste aglutinine se fixează la eritrocitele din circulaţia periferică).

➤ boala hemolitică a noului născut (incompatibilitate în sistemul Rh; pentru a se evita apariţia sensibilizării mamei Rh negativ, imediat după naşterea primului copil se va administra profilactic anticorpi anti-Rh-D, care vor distruge hematiile ce posedă sistemul Rh ajunse în circulaţia mamei;

➤ sindromul "Goodpasture" (lezarea membranei bazale alveolare şi glomerulară prin anticorpii care recunosc antigene exprimate pe suprafaţa acestor structuri şi care explică tulburările respiratorii: hemoptizia şi cele urinare: hematuria).

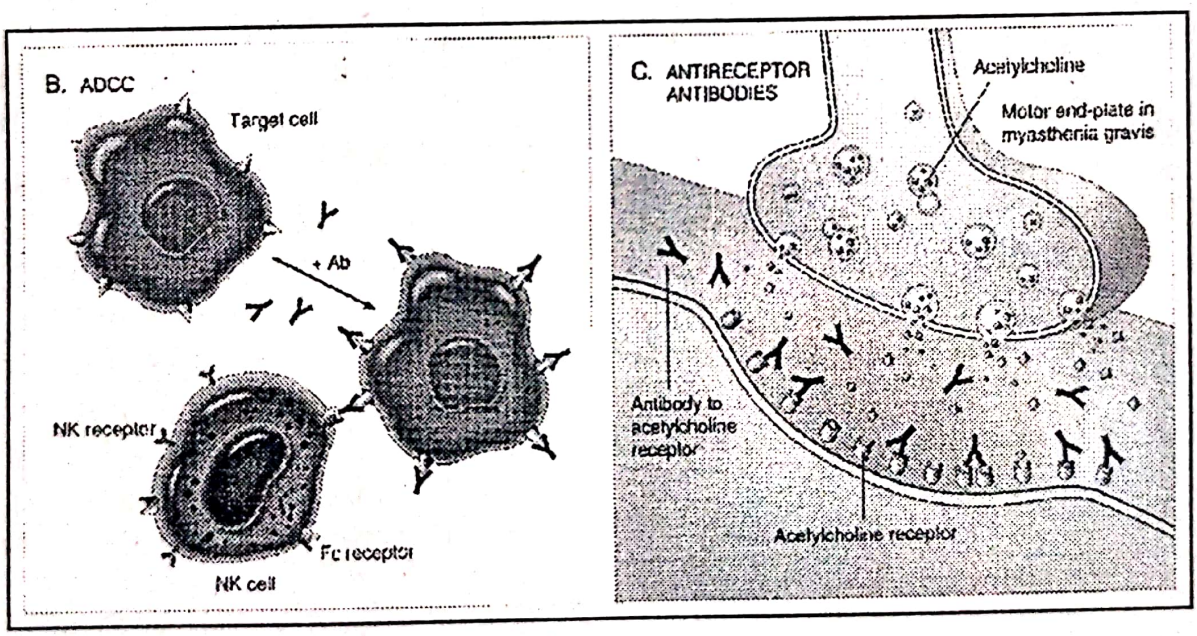
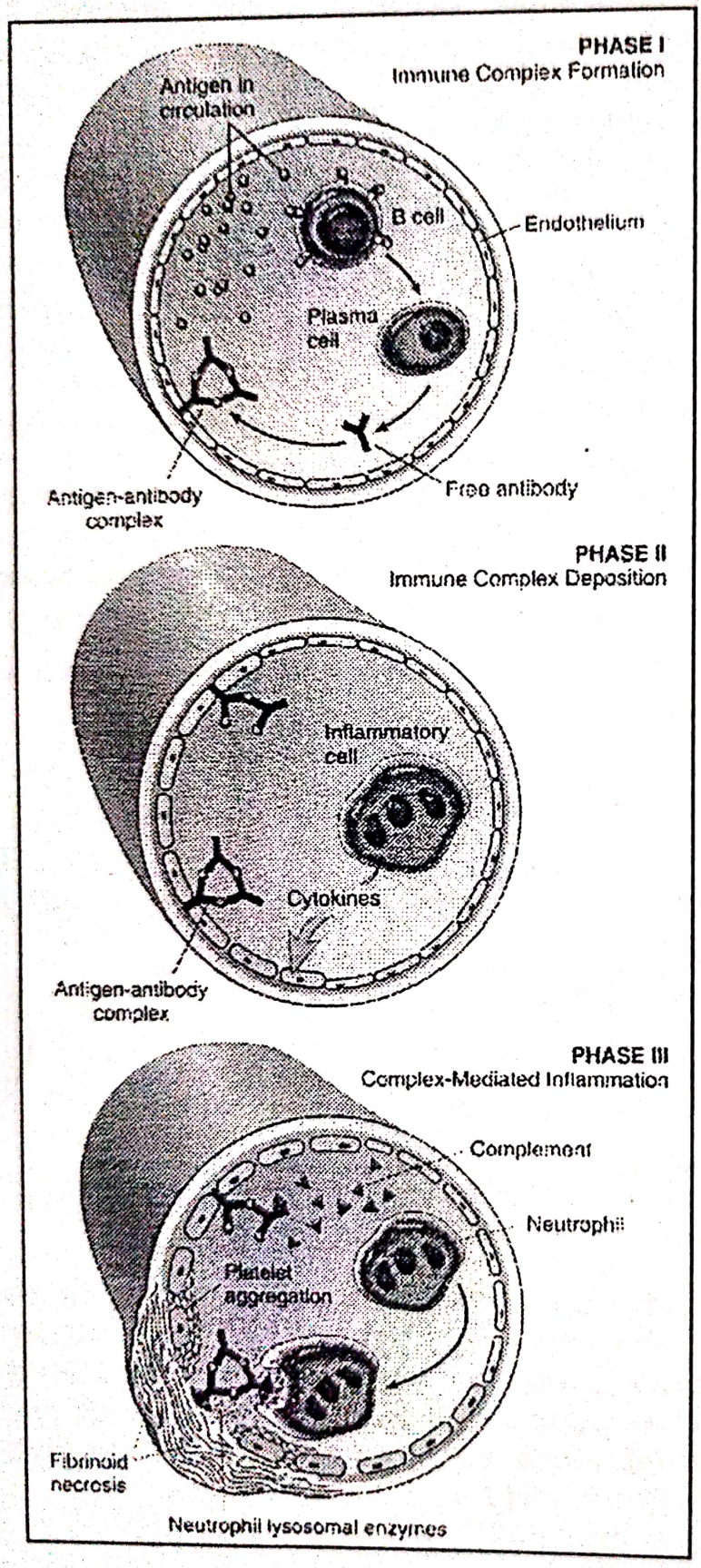


Fig.32: Ilustrarea mecanismului 2 şi 3 de producere al reacţiei de hipersensibilizare de tip.II. B - citotoxicitate mediată celular, anticorp dependentă (ADCC – antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) şi C - prin opsonizare (stimularea fagocitozei imune). În acest exemplu, Ac antireceptor pentru acetilcolină blochează transmisia în miastenia gravis (după Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology, sixth edition, 1997, pg.91)

Scanned with OKEN Scanner

Reacția de hipersensibilitate de tip III (boala complexelor imune)



În condiții normale, un Ag (exogen: medicamente, hormoni, agent infecțios sau autogen: tumori, factori reumatoizi, ADN modificat) ajuns în organism, declanşează mecansime fiziologice, ce conduc la epurarea acestuia din circulație prin:

- ➤ eliminarea renală;
- ➤ degradare enzimatică (fagocitele mononucleare);
- ➤ formarea complexelor imune (Ag – Ac), dotate cu proprietăți toxice pentru țesutul cu care vin în contact.

***Fig.33**: Ilustrarea mecanismului de producere al reacției de hipersensibilizare de tip sistemic (cele 3 secvențe succesive) (după Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology, sixth edition, 1997, pg.92)*

Scanned with OKEN Scanner

În mod normal aceste complexe imune sunt reţinute în SRE, dar cele care precipită rapid, depăşind capacitatea de epurare locală (captare intracelulară de către macrofage, PMN) vor fi depozitate în ţesuturi, conducând la distrugere tisulară. Complexele imune dezvoltate "*in situ*" (anticorpi la antigenele endogene dintr-un ţesut sau la cele prezente acolo), constituie un trigger pentru distrugeri tisulare localizate.

Manifestările multisistemice sunt explicate prin "preferinţa" lor pentru depozitare (renal, articular, piele: joncţiunea derm – epiderm, vase, muşchi). Complexele imune de dimensiuni mici nu se depun în ţesuturi, ele fiind eliminate la nivel renal. Cele în care sunt implicate IgG sunt mai persistente decât cele în care sunt implicate IgM. Cel mai elocvent exemplu pentru reacţia de hipersensibilitate de tip III este oferit de lupusul eritematos diseminat (LED).

Reacţia de hipersensibilitate de tip IV (hipersensibilizare mediată celular)

Reacţiile de hipersensibilitate mediate celular sunt caracterizate prin următoarele: nu necesită prezen]a anticorpilor, apar tardiv (după 24h – 2 săptămâni), implică celulele T activate (sensibilizate la antigen) iar leziunile sunt locale (la locul de inoculare al antigenului). Acest tip IV de reacţie poate fi de tip tuberculinic şi granulomatos.

Hipersensibilitatea de tip tuberculinic a fost descrisă de către Robert Koch şi apare după inocularea intradermică la persoane bolnave de tuberculoză, de antigen proteic solubil (tuberculină), care determină o reacţie inflamatorie locală în care sunt implicate limfocite şi fagocite mononucleare. Reacţia locală se caracterizează prin tumefiere şi indurație la locul de inoculare al antigenului (intensă după 1 – 2 zile, urmată la 72 ore de dispariţia sa). În această formă de reacţie, proteina antigen (derivată de la mycobacterii) este preluată şi procesată de macrofage, care expun antigenul procesat împreună cu antigenul său specific (MHC de clasă II) la suprafaţa celulei. Celulele T recunosc acest complex antigenic şi se activează. Monokinele şi limfokinele constituie semnale de activare şi proliferare pentru celelalte tipuri celulare (celule T adiţionale, macrofage şi fibroblaşti) şi amplifică reacţia inflamatorie. Dacă antigenul nu poate fi îndepărtat reacţia se va putea prezenta ca o inflamaţie granulomatoasă.

Hipersensibilitatea de tip granulomatos, implică persistenţa antigenului în interiorul macrofagelor (imposibilitatea celulei de a-l distruge). Apar granuloame în care sunt prezente celule epiteloide.

Scanned with OKEN Scanner

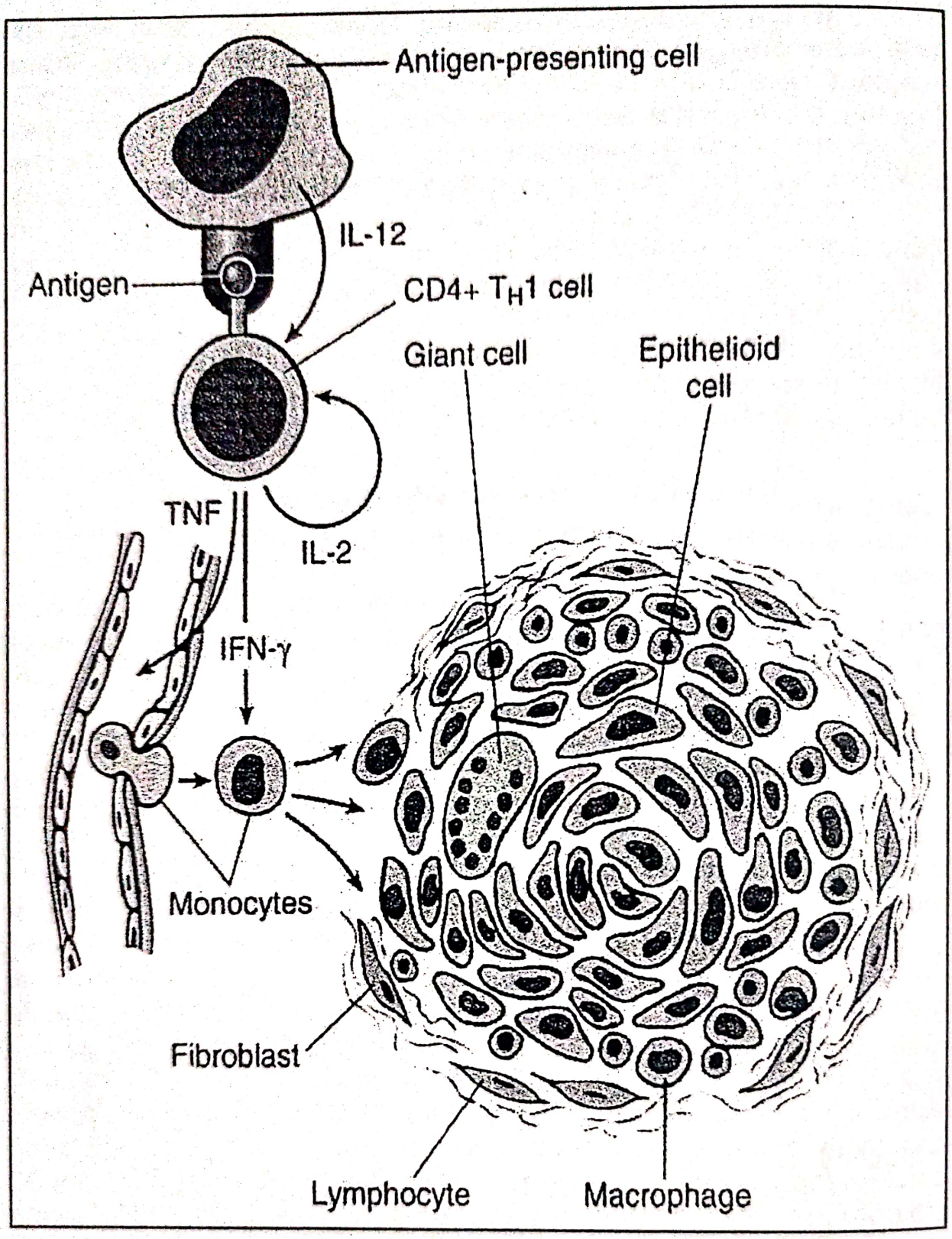


Fig.34: Ilustrarea mecanismului de producere al reacției de hipersensibilizare de tip IV (se evidențiază rolul citokinelor produse de limfocitele T în formarea granulomului) (după Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology, sixth edition, 1997, pg.95)

Scanned with OKEN Scanner

Agenţii implicaţi pot fi substanţe imunogene (de origine bacteriană) sau neimunogene. La nivelul granulomului sunt prezente macrofagele care au fagocitat (sau care înconjoară) antigenul, înconjurate la rândul lor de limfocite, de fibroblaste şi de colagen. Din fuzionarea macrofagelor cu fibroblastele rezultă celulele gigant (cu mulţi nuclei, cu vezicule în citoplasmă, cu reticul endoplasmic sărac, cu mitocondrii şi lizomi modificaţi); un exemplu al acestui tip de reacţie este sarcoidoza. Hipersensibilitatea granulomatoasă este determinată de persisten]a unui antigen în interiorul macrofagelor; uzual acesta poate fi de natură infecţioasă , deşi el poate proveni de la prezenţa complexelor imune sau a unor particule fizice (talc) sau poate avea o origine necunoscută (în sarcoidoză).

Hipersensibilitatea de contact este o reacţie a epidermului caracterizată prin eczemă locală determinată de prezen]a antigenului, care odată eliminat reacţia locală dispare; antigenul străin (haptene sau alte molecule chimice: dinitrofluor- sau dinitroclorbenzen) se cuplează cu proteinele organismului modificându-le structural, astfel că acestea nu vor mai fi recunoscute ca făcând parte din self.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 4

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI FLUIDO-COAGULANT

Se cunoaşte că sângele scos din organism suferă două modificări fizice a căror secvenţialitate este următoarea: mai întâi trece în stare solidă, ca efect al coagulării sale; apoi se relichefiază, ca efect al fibrinolizei. Aceste două funcţiuni, hemostaza şi fibrinoliza, reprezintă de fapt un aspect disociat al unei funcţiuni sanguine unice, pe care autorii saxoni o numesc *homeostazia hemostazei*, iar cei latini *echilibrul fluido-coagulant* sau *funcţia coagulo-litică*. Echilibrul între aceste două stări fizice ale sângelui reprezintă condiţia fundamentală a stării fiziologice fluide a sângelui. Prin urmare, echilibrul fluido-coagulant este rezultatul activităţii armonioase a mecanismelor de hemostază şi fibrinoliză, sisteme fiziologice care deşi interdependente, funcţionează în competiţie interstimulantă. Din acest echilibru rezultă pe de o parte fluiditatea sângelui, iar pe de altă parte păstrarea permanentă a potenţialului său hemostatic.

Hemostaza fiziologică este un fenomen de apărare graţie căruia organismul se opune oricărei hemoragii, urmare a unei efracţii a peretelui capilar. Din contextul definiţiei de mai sus rezultă că hemostaza are 2 atribute specifice: este legată indisolubil de noţiunea de *in vivo* şi nu e implcată decât în hemoragiile vaselor foarte mici, neavând nici o conexiune – decât de nume - cu ceea ce se înţelege prin hemostază chirurgicală.

Hemostaza fiziologică cuprinde un ansamblu de fenomene fizico – chimice şi biologice, la care participă o pleiadă de factori: celulari, tisulari, vasculari şi umorali; ea reprezintă rezultanta coroborării a trei mecanisme fundamentale: vascular, plachetar şi plasmatic. *Hemostaza fiziologică este un fenomen de apărare ce constă în totalitatea reacţiilor prin care organismul se opune, reduce sau previne pierderile de sânge.*

Echilibrul dintre hemostază şi fibrinoliză nu are o fixitate absolută şi rigidă, ci este în dinamică permanentă, revenirea la normal făcându-se întotdeauna prin mărirea activităţii funcţiei antagoniste. Exemplu: hemostază pentru combaterea hemoragiei, tromboliză pentru îndepărtarea unui microtrombus apărut într-un teritoriu microreologic etc. Sunt cazuri când dereglările fiind de mare amplitudine, au repercutare generală şi intră în cadrul patologiei; le găsim individualizate ca sindrom tromboembolic şi sindrom fibrinolitic.

Scanned with OKEN Scanner

În mod schematic, se disting două etape principale şi anume: hemostaza primară (timpul vasculoplachetar, provizoriu sau parietal) şi coagularea propriu-zisă (timpul plasmatic, secundar sau definitiv).

HEMOSTAZA PRIMARĂ

Timpul vasculo – plachetar (hemostaza primară) reprezintă un ansamblu de reacţii prompte al căror efect clinic este oprirea provizorie a sângerării prin formarea dopului plachetar. Această fază are două momente care se succed:

❶ Timpul vascular în care se realizează o vasoconstricţie reflexă a teritoriului afectat;

❷ Timpul plachetar, în care se realizează formarea trombusului alb plachetar şi aderarea trombocitelor la fibrele de colagen (fenomene care colmatează breşa vasculară).

Hemostaza primară având un caracter provizoriu şi temporar nu ar fi niciodată capabilă să aoprească singură o hemoragie dacă nu ar fi urmată de hemostaza secundară, cea mai importantă etapă din cadrul hemostazei, în care se construieşte cheagul de fibrină la care aderă elementele celulare sanguine (hematii şi leucocite).

Mecanismul vascular

Capilarul are un perete constituit dintr-un singur strat de celule endoteliale foarte plate, aşezate pe o membrană bazală, suportată de ţesutul conjunctiv pericapilar de susţinere, bogat în fibre de colagen. Celulele endoteliale sunt solidarizate între ele de un ciment interendotelial, care umple spaţiile interendoteliale. Către lumenul vasului ele sunt protejate de un film sau peliculă de fibrină, care se consumă şi se reînnoieşte continuu. La nivelul stomelor (deschiderile spaţiilor interendoteliale spre lumen) se află marginate trombocite necirculante (adezive) ca nişte veritabile sentinele (sunt reînnoite la fiecare 5 zile, fiindcă prin îmbătrânire îşi pierd adezivitatea). De asemeni, pe toată suprafaţa internă a capilarului se află adsorbit un strat fin de plasmă, cu circulaţie foarte lentă, care formează atmosfera plasmatică endoendotelială. Leziunea peretelui capilar tulbură această arhitectură. Celulele endoteliale se descuamează, bazala lor se rupe şi sunt lăsate descoperite zone de ţesut de susţinere bogat în fibre de colagen.

Mecanismul vascular este primul care intră în acţiune, fiind declanşat de leziunea locală a peretelui capilar (indiferent de natura acesteia). Este un fapt verificat experimental că orice vas lezat îşi

Scanned with OKEN Scanner

diminuă calibrul. Proprioceptorii din zona leziunii sunt excitați, ceea ce are ca r\spuns o vasoconstricție locală, indusă fie prin reflex axonic, fie pe calea unui arc reflex. Scopul ei este multiplu: în primul rând reducerea la nivelul leziunii a debitului sanguin, deci a pierderii de sânge; în al doilea rând staza sanguină. Efectul hemodinamic al vasoconstricției:

- permite plachetelor din circulație să margineze (să treacă din mijlocul torentului sanguin către periferia sa) şi, în fine, tot ea
- dă posibilitatea reacțiilor enzimatice locale să aibă loc.

Mecanismul plachetar

Trombocitele (plachetele) participă în toate etapele hemostazei atât prin menținerea integrității peretelui capilar, realizarea vasoconstricției datorită eliberării de adrenalină, noradrenalină, serotonină cât şi prin formarea cheagului trombocitar şi a cheagului hemostatic definitiv.

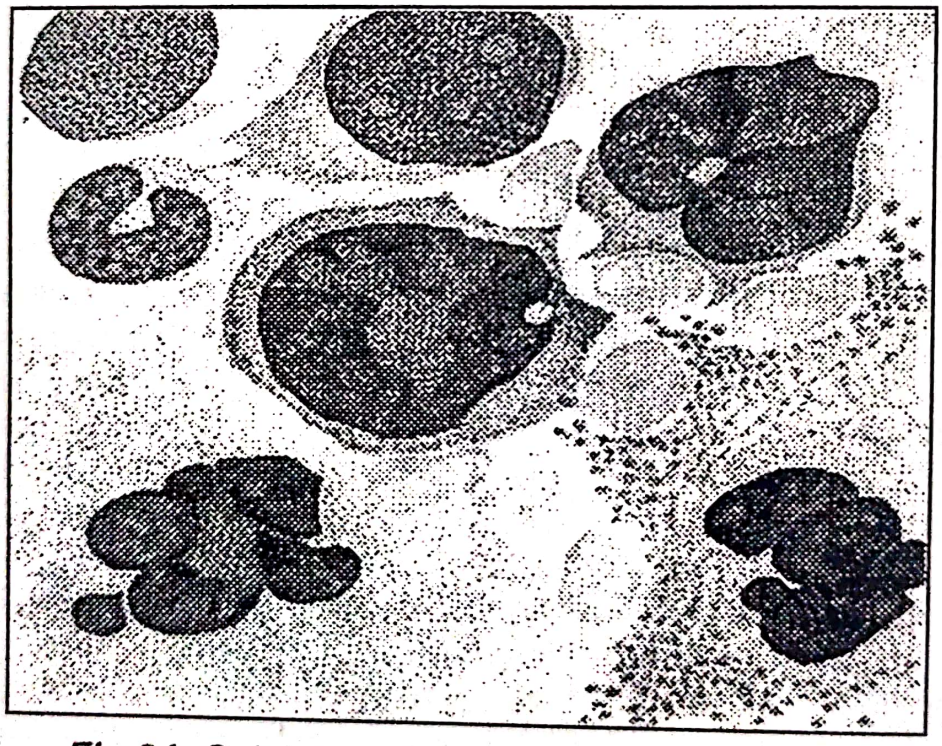


Fig.34: Celulele seriei megacario-trombocitare
Pe rândul de sus, de la stânga la dreapta, o celulă stem pluripotentă, o celulă stem orientată megacariocitar şi un megacarioblast. În centru, un megacariocit bazofil evoluat, cu citoplasmă neomogenă şi zone granulare azurofile, perinuclear. Jos, în stânga, un megacariocit granulos. În dreapta, un megacariocit trombocitogen care generează peste 2 000 de trombocite (după Tănăsescu R.: Diagnosticul hematologic, Ed. Dacia, Cluj-Napoca 1974).

Scanned with OKEN Scanner

Plachetele reprezintă factorul celular al hemostazei. Importanţa lor în acest domeniu e invers proporţională cu talia lor, ceea ce a făcut să fie supranumite *"pitici ai circulaţiei, giganţi ai hemostazei"*.

Trombocitele sanguine reprezintă fragmente de megacariocite, celule poliploide medulare care se formează sub acţiunea trombopoietinei (Fig.34).

Timpul necesar pentru întreaga secvenţă de maturaţie este de 4 - 5 zile. Durata de viaţă a trombocitului este în medie de 9 zile. În condiţii normale, 2/3 (150 000 – 350 000 / mmc) se găsesc în sângele periferic iar 1/3 sunt sechestrate în splină. Această distribuţie este menţinută prin schimburi dinamice între cele două componente.

Trombocitul apare la microscopul optic ca un fragment de citoplasmă, fără nucleu, cu diametrul de 2,5 μ şi volumul de 5 μ^3. Se disting două porţiuni: *hialomerul* (zona periferică, hialină) şi *granulomerul* (zona centrală granulată).

Studiile de microscopie electronică au pus în evidenţă baza structurală Fig. 35) a funcţiilor trombocitare .

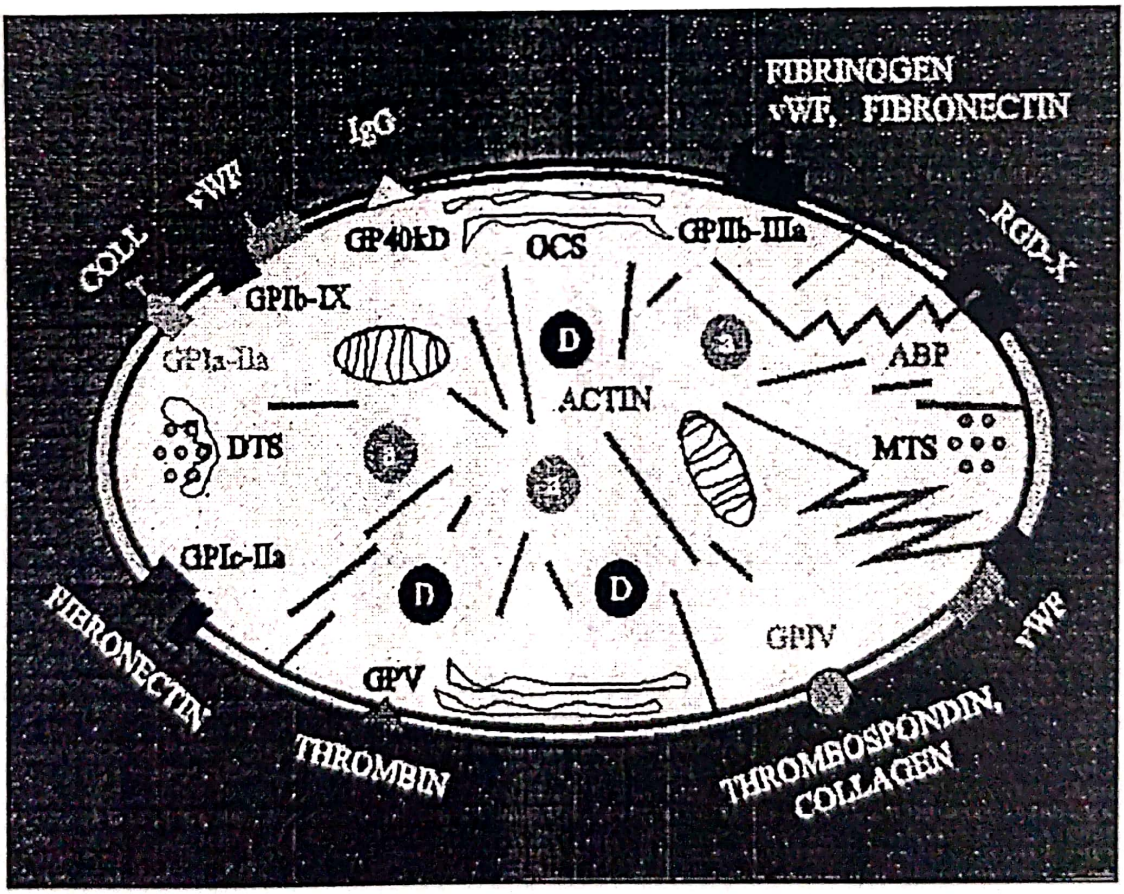


Fig.35. Structura trombocitului (D-granule dense, a-granule clare, MTS-microtubuli dispuşi circumferenţial, OCT-sistemul canalicular deschis, DTS-sistemul canalicular închis)

Scanned with OKEN Scanner

Structura trombocitului

❶ Zona periferică (hialomer):
- ➤ membrana plasmatică este reprezentată de
- sistemul canalicular deschis (OCT) cu rol de mărire a suprafeței citoplasmatice şi canale de secreţie şi
- sistemul canalicular închis (DTS) – depozit de calciu, locul activităţii COX_1.
- ➤ glicocalix – glicoproteine membranare de tipul integrinelor (receptori pentru colagen, trombină, factor von Willebrand),
- ➤ aria submembranoasă – filamente de actină.

❷ Zona gel-sol (citoscheletul) ce conţine:
- ➤ microtubuli dispuşi circumferenţial (MTS) şi
- ➤ microfilamente (actina şi miozina).

❸ Zona organitelor (granulomer) ce conţine:
- ➤ granule dense, cu: ADP, ATP, GTP, Ca, serotonină, vasopresină,
- ➤ granule clare (α) cu:
  - proteine plasmatice adezive (fibrinogen, fibronectină, trombospondină, vitronectină, factor von Willebrand),
  - factori de creştere (PDGF, f.4,TGFβ),
  - factori de coagulare (V, fibrinogen, XI, PAI-1),
- ➤ lisozomi ce conţin enzime hidrolitice care îndepărtează detritusurile plachetare.

Mecanismul plachetar al hemostazei provizorii îşi începe acţiunea cu momentul imediat următor marginaţiei plachetelor. Se ştie că endoteliul vascular intact (normal) are faţă de plachete un comportament asemănător cu suprafeţele hidrofugate (silicon, plastic, arquad), adică de neadezivitate. Dar zonele de colagen subiacente endoteliului lezat nu posedă proprietăţi hidrofuge şi de fibrele lor de colagen aderă imediat plachetele marginate, acoperind locul cu un veritabil tapet plachetar. Acest fenomen de adezivitate a plachetelor este o însuşire a lor naturală, în baza căreia aderă spontan la orice suprafaţă străină. Prin suprafaţă străină se înţelege orice suprafaţă alta decât endoteliul vascular normal (încărcătura electrică a acestor suprafeţe este diferită de cea a endoteliului vascular).

Agregarea trombocitelor circulante formând dopul plachetar este declanşată de contactul acestora cu ţesutul subendotelial rezultând *activarea fosfolipidelor, sinteza prostaglandinelor, a tromboxanului şi eliberarea de ADP.* S-a demonstrat că agregarea plachetelor activează

Scanned with OKEN Scanner

o fosfolipază A_2 care eliberează acidul arahidonic; aceasta, sub acțiunea ciclo-oxigenazei plachetare se transformă în endoperoxizi ciclici PGG_2 şi PGH_2 care potențează agregarea trombocitelor. Această transformare enzimatică este inhibată de aspirină sau indometacin. Endoperoxizii ciclici sunt la rândul lor transformați în cantități foarte mici de prostaglandine inactive PGE_2 sau $PGF_{2\alpha}$ sau într-o cantitate mare de agenți cu potențial agregant, tromboxani TxA_2 sau TxB_2, prin intermediul troboxan – sintetazei (Fig.36).

Studiile recente ale lui Moncada şi colab., au arătat că peretele vascular normal conține şi prostaciclin – sintetaze ce transformă endoperoxizii ciclici plachetari în prostacicline PGI_2 care inhibă energic agregarea plachetelor.

Prezența acestor prostacicline întreţin echilibrul între endoperoxizi şi tromboxani A_2, iar leziunile vasculare prin scăderea producerii prostaciclinelor vor înclina puternic balanța spre agregare şi coagulare.

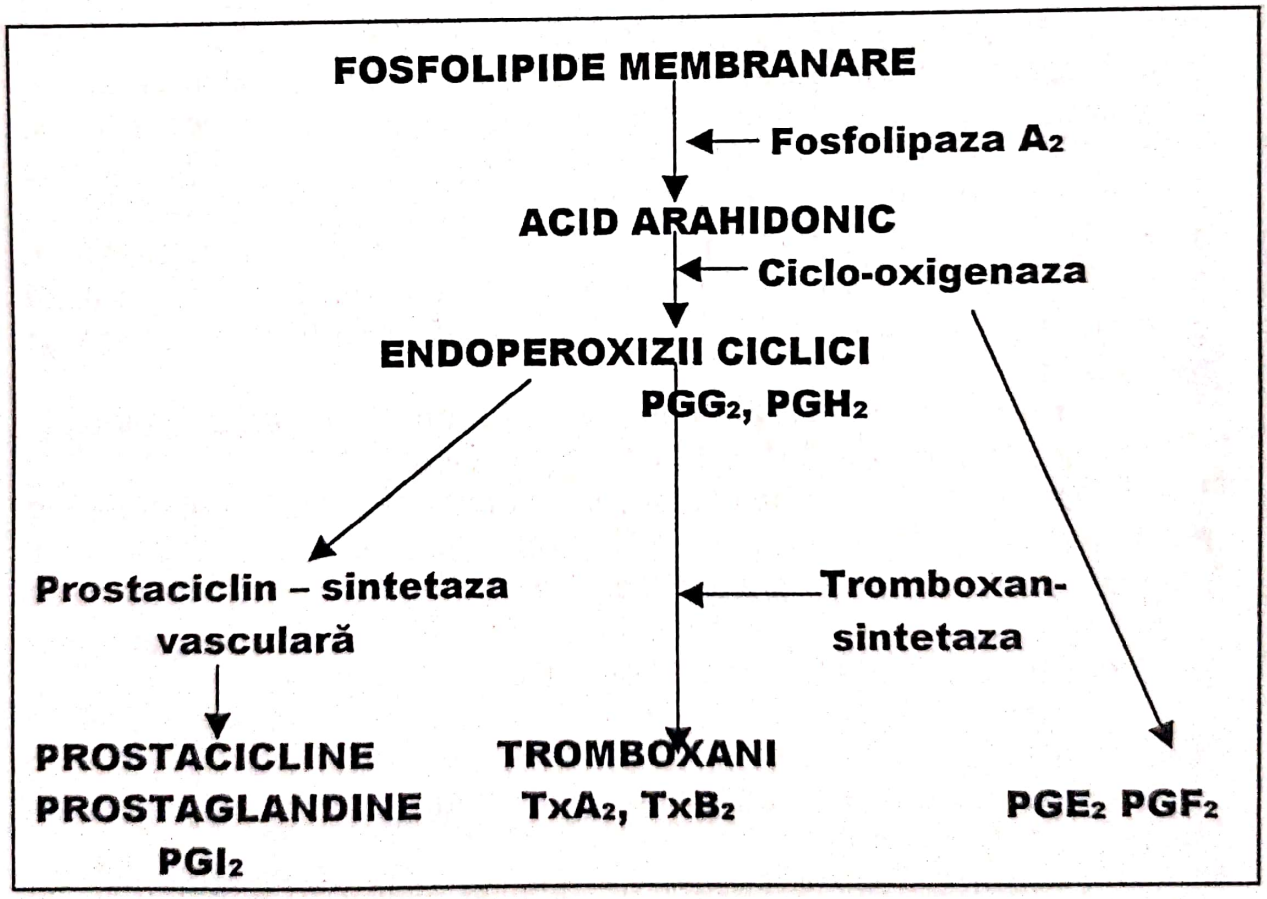


Fig. 36: Formarea prostaglandinelor şi tromboxanilor plachetari

Scanned with OKEN Scanner

Urmare a aderării, în metabolismul plachetelor adezive au loc nişte perturbări care duc în ultimă instanţă la modificarea raportului ATP/ADP în favoarea ultimului, a cărei concentraţie creşte peste normal în citoplasma plachetelor. Pompa metabolică intră în funcţie şi excesul de ADP este eliminat prin membrană, pe suprafaţa liberă (dinspre lumen) a plachetei. ADP posedă faţă de plachete o proprietate foarte particulară, aceea de a le produce agregarea. Suprapunerea treptată, autoîntreţinută, ia sfârşit prin transformarea tapetului plachetar într-un veritabil ciorchine de plachete agregate, care colmatează breşa vasculară. Este trombusul plachetar lax, iar fenomenul în baza căruia a luat naştere se numeşte *agregare reversibilă.*

Dar leziunea nu se limitează numai la capilar; ea interesează şi zona pericapilară. Ca urmare, din celulele lezate se eliberează o mică cantitate de tromboplastină, care difuzând în trombusul plachetar lax, întâlneşte o atmosferă plasmatică locală foarte propice reacţiilor enzimatice de coagulare. Aceasta are loc pe calea extrinsecă şi efectul ei este producerea unei mici cantităţi de trombină a cărei acţiune se exercită asupra plachetelor din trombus, în 2 etape: Mai întâi este întărită apreciabil agregarea plachetelor, care devine astfel ireversibilă, iar trombusul plachetar devine ferm şi apoi începe un proces specific numai plachetelor, denumit *metamorfoză vâscoasă*. Microscopia electronică a arătat că eeste vorba de un proces de hiperpermeabilizare a membranelor, urmat de golirea cromomerului prin expulzarea în exterior a granulaţiilor sale, ca urmare a unei contracţii interne cauzată de mari şi ireversibile modificări metabolice. Metamorfoza vâscoasă se petrece în 3 timpi:

❶ hiperpermeabilizarea membranelor prin acţiunea trombinei;

❷ pătrunderea Ca^{2+} plasmatic şi activarea ATP-azei;

❸ contracţia trombosteniei sub influenţa eliberării de energie din molecula de ATP (clivată de ATP-ază). Urmarea acestei contracţii interne este expulzia granulaţiilor cromomerului, după care iese trombostenina însăşi, care-şi continuă în exterior acţiunea, realizând prin contracţie externă fenomenul de retracţia cheagului.

Subsecvent expulsiei granulaţiilor cromomerului este pus în liberatate conţinutul enzimatic al lor, reprezentat de cei nouă factori plachetari indispensabili desfăşurării procesului de coagulare a plasmei sanguine (tabelul nr.III)

Hemostaza primară având un caracter provizoriu şi temporar, nu ar fi niciodată capabilă să rezolve singură o hemoragie dacă nu ar fi urmată de hemostaza secundară, cea definitivă, realizată în cadrul timpului plasmatic.

Scanned with OKEN Scanner

***Tabel nr.III** Factorii plachetari (Fp) ai hemostazei*

Nr.	Funcţia pe care o îndeplineşte
Fp 1	Participă la conversiunea protrombinei în trombină
Fp 2	Participă la transformarea fibrinogenului în fibrină şi la agregarea plachetelor; blochează acţiunea antitrombinei III.
Fp 3	Fosfolipidele plachetare participă la formarea protrombinazei (mecanism intrinsec)
Fp 4	Antiheparina (limitează acţiunea anticoagulantă a heparinei)
Fp 5	Serotonina (5-HT)
Fp 6	Fibrinogen plachetar
Fp 7	Trombostenina, realizează retracţia cheagului
Fp 8	Antifibrinolizina plachetară
Fp 9	Factor stabilizant al fibrinei

COAGULAREA PLASMATICĂ

Timpul plasmatic încheie şi definitivează acţiunile celorlalte două mecanisme, cărora le succede, dar şi cu care se intrică în parte, realizând *hemostaza permanentă*. În desfăşurarea acestui mecanism se formează succesiv două enzime: întâi protrombinaza, apoi trombina, iar în final solul de fibrinogen este transformat în gel de fibrină, care organizată în reţea, prinde în ochiurile sale elementele figurate sanguine, căci ea constituie armătura cheagului. Orientându-se după acest ultim fenomen, care are ca produs concret cheagul, cercetătorii au dat denumirea de coagulare întregului mecanism plasmatic al hemostazei.

În sânge şi ţesuturi au fost izolaţi aproximativ 30 de factori care intervin în procesul coagulării. Aceşti factori au fost împărţiţi în două grupe mari: unii *procoagulanţi*, ce favorizează coagularea (Tabel nr.IV) şi alţii *anticoagulanţi*, care se opun procesului de coagulare.

În condiţii fiziologice factorii anticoagulanţi sunt în exces şi astfel sângele nu coagulează intravascular. Dacă se produc leziuni vasculare sau pătrund în circulaţie produşi de distrucţie celulară, atunci în zona lezată predomină activitatea factorilor procoagulanţi, ce determină formarea de fibrină intravascular. În cazul scăderii factorilor procoagulanţi sau a excesului de inhibitori, se produce o întârziere a coagulării şi tendinţă la hemoragie.

Scanned with OKEN Scanner

***Tabel nrIV**: Factorii plasmatici permanenţi ai coagulării*
această nomenclatură reprezintă cronologia descoperirii lor
şi nu ordinea participării în procesul coagulării).

Nr. simbol Internaţional	SINONIME	Sindromul clinic al deficienţei
I	Fibrinogen	Afibrinogenemia
II	Protrombină	Hipoprotrombinemia
III	Tromboplastina tisulară; extrinsecă	-
IV	Ca^{2+}	-
V	Proaccelerină; labil factor Plasma accelerator globulin	Parahemofilia OWEEN
VI	Anulat (neutilizat)	-
VII	Proconvertina; factor stabil	Parahemofilia ALEXANDER
VIII	Factor antihemofilic A (FAH "A") Globulină antihemofilică Tromboplastinogen A	Hemofilia A Boala von WILLEBRAND
IX	Factor antihomofilic B (FAH "B") Cristmas factor Tromboplastinogen B	Hemofilia B
X	Factor STUART – PROWER	Deficit de F. STUART – PROWER
XI	Factor ROSENTHAL; Antecedent tromboplastic al plasmei (PTA)	Sindrom ROSENTHAL
XII	Factor HAGEMAN, Factor de contact	Deficienţă HAGEMAN
XIII	FSH Factor stabilizant al fibrinei	Deficienţă de FSP
XIV	Factor anti-WILLEBRAND Factor antisângerare	Boala von WILLEBRAND (component T.S.)

Inhibitorii sistemului plasmatic al coagulării

Antitrombina III (AT – III) : este o $\alpha 2$ – globulină, cu G = 65000, sintetizată la nivel hepatic. Nivelul plasmatic normal de AT – III este 18 – 30 mg/dl, iar durata de semiviaţă 48 – 60 ore. AT – III exercită o funcţie inhibitorie în special asupra F Xa şi trombinei, iar în mică măsură, asupra F XIIa, Xia, Ixa, VIIa, kalikreinei plasmatice şi plasminei.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea inhibitorie rezultă din formarea unei legături covalente între gruparea – OH a serinei din centrul activ al enzimei de coagulare şi gruparea – COOH a argininei din molecula de AT – III. În prezenţa heparinei, acţiunea inhibitorie apare şi se desfăşoară rapid;

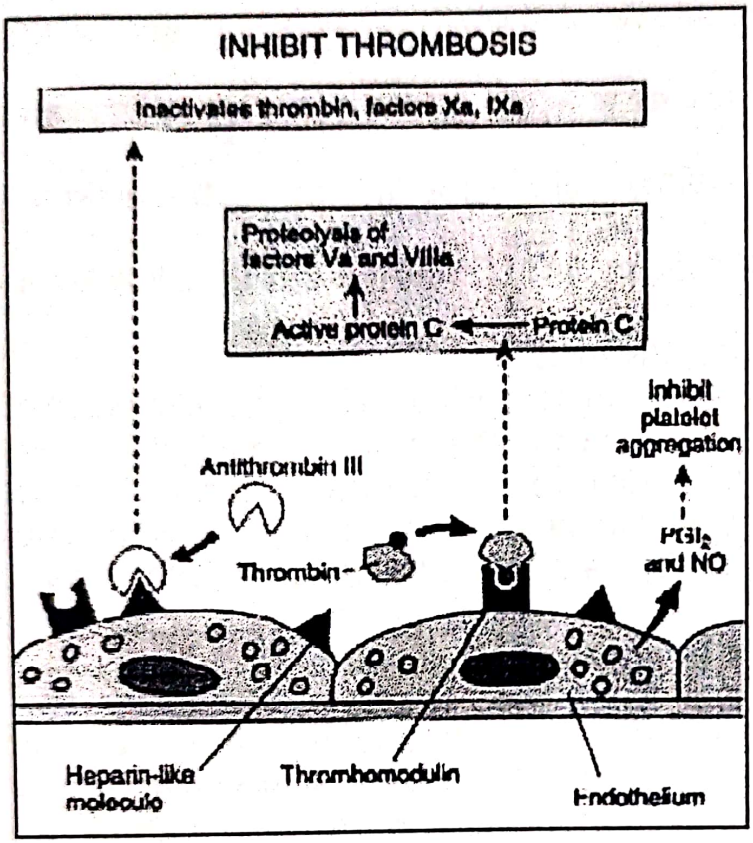


Fig.37: *Mecanismul de acţiune al factorilor inhibitori ai coagulării (după Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology, sixth edition, 1997).*

Proteina C: este o glicoproteină cu G = 60 000, alcătuită din două polipeptide, care se sintetizează în ficat, reacţie dependentă de vitamina K. Nivelul plasmatic al proteinei este de 0,4 mg/dl, iar durata de semiviaţă de 6 – 8 ore. Spre deosebire de AT – III, proteina C circulă în formă inactivă iar activarea ei se produce exclusiv prin acţiunea trombinei (Fig.37), în special după legarea acesteia de receptorul endotelial specific, trombomodulina, când trombina îşi pierde astfel activitatea procoagulantă. Activarea rapidă a proteinei C prin complexul trombină – trombomodulină este dependentă de calciu şi de fosfolipidele membranare. Proteina C activată inhibă F Va şi F VIIa iar pe de altă parte, stimulează sistemul fibrinolitic. Reacţiile menţionate sunt accelerate de Proteina S.

Proteina S este sintetizată la nivel hepatic, dependentă de vitamina K şi acţionează ca un cofactor pentru Proteina C. Proteina C activată poate fi neutralizată printr-un inhibitor specific, reacţie care poate fi accelerată de heparină. Au mai fost descrise ca inhibitori ai

Scanned with OKEN Scanner

sistemului plasmatic al coagulării şi parţial, ai fibrinolizei, α_2 – macroglobulina, α_1 – antitripsina şi inactivatorul C_1.

Majoritatea lucrărilor care se ocupă cu studiul mecanismului coagulării sângelui (hemostaza definitivă) recunosc patru etape esenţiale:

❶ formarea tromboplastinei active (protrombinaza) ca activator al protrombinei;

❷ formarea trombinei din protrombină sub acţiunea tromboplastinei;

❸ transformarea fibrinogenului în fibrină sub acţiunea trombinei, cu stabilizarea fibrinei;

❹ sinereza şi retracţia cheagului.

Mecanismul coagulării se desfăşoară pe două căi: extrinsecă şi intrinsecă, deosebite după originea tisulară sau sanguină a factorului de start. Neavând însă acelaşi număr de trepte, calea extrinsecă e mai scurtă (secunde) decât cea intrinsecă (minute), pe care, graţie acestui decalaj de timp, o condiţionează amplificând-o printr-un feed – back autocatalitic.

Mecanismul extrinsec

Mecanismul extrinsec este pus în joc, în cazul leziunilor vasculare şi a ţesuturilor din jur, prin intervenţia tromboplastinei tisulare (fosfolipide) aflată în peretele vascular de unde trece în sânge (F.III). Aceasta intră în reacţie cu o serie de factori precoagulanţi din sânge (F.V, VII, X şi Ca^{2+}) şi formează activatorul extrinsec al protrombinei. Calea extrinsecă se desfăţoară în două etape: generarea protrombinazei şi generarea trombinei. Fiind mai scurtă (secunde) decât calea intrinsecă (minute), graţie acestui decalaj de timp o condiţionează amplificând-o printr-un feed – back autocatalitic.

❶ *Generarea protrombinazei:* Factorul de declanşare îl constituie sucul celular pus în libertate de celulele ţesutului lezat. În conţinutul său intră tromboplastina (factor proteic), cuplată cu cefalina (factor fosfolipoidic). Venind în contact cu sângele (extravazat la locul leziunii) această substanţă se combină (în prezenţa ionilor de calciu) cu F. VII plasmatic dând naştere produsului intermediar I şi lăsând liberă cefalina. Produsul intermediar I acţionează imediat asupra F.X (care se află sub formă inactivă în plasmă) pe care îl activează, făcându-l astfel capabil să se combine cu cefalina (rămasă liberă din reacţia treptei anterioare); rezultatul acestei combinaţii este produsul intermediar II. Acesta interacţionează cu F.V şi din combinaţia lor rezultă protrombinaza (tromboplaatina activă).

Scanned with OKEN Scanner

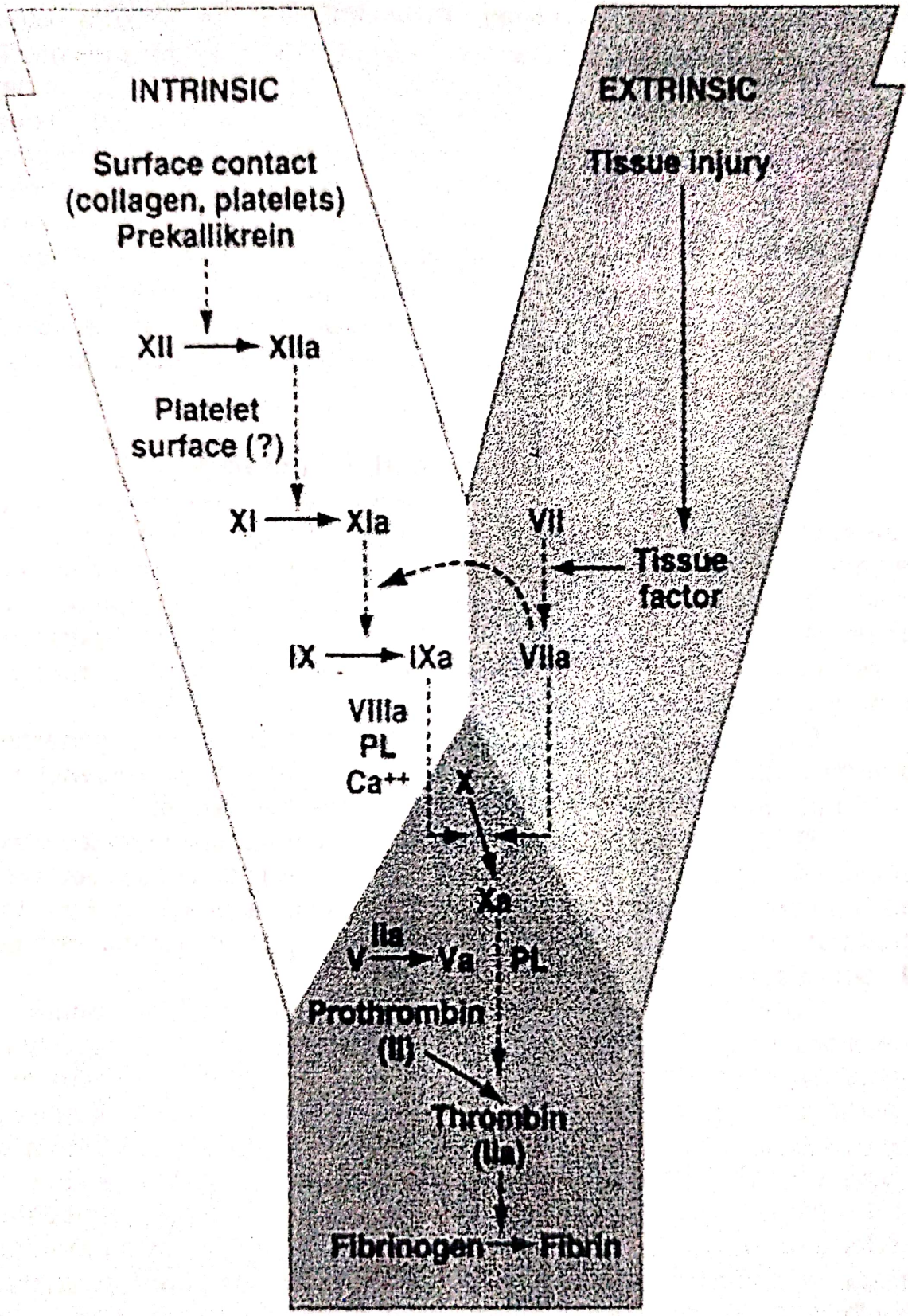


Fig.38 Mecanismele coagulării plasmatice.

Scanned with OKEN Scanner

❷ *Generarea trombinei.* Protrombinaza, pe măsură ce se formează, atacă molecula de protrombină (F II), din care clivează o moleculă de trobină. Pe această cale cantitatea de protrombinază formată este redusă, iar cantitatea de trombină de asemenea. Această trombină nu coboară la treapta următoare spre a ataca fibrinogenul; printr-un fenomen de feed – back, ea urcă la treptele superioare, la ultima fază a timpului vasculo-plachetar, acţionând la nivelul trombusului plachetar, unde transformă agregarea reversibilă în agregare ireversibilă (trombusul lax în trombus ferm) şi iniţiază fenomenul de metamorfoză vâscoasă a plachetelor. Acesta are ca urmare punerea în libertate din interiorul lor a factorilor plachetari, cu rol deosebit în calea intrinsecă.

Mecanismul intrinsec

Mecanismul intrinsec de formare a protrombinazei numită tromboplastină activă utilizează numai factori de proveniență plasmatică la care se adaugă fosfolipidele plachetare (Fp 3). Acest mecanism este inițiat de contactul plasmei cu endoteliul alterat (fibre de colagen) sau de unele modificări de altă natură pe care le suferă sângele. Astfel este posibilă coagularea intravasculară chiar şi în lipsa activatorului extrinsec al protrombinei.

Calea intrinsecă se desfăşoară în patru trepte: generarea protrombinazei; generarea trombinei; transformarea fibrinogenului în fibrină cu stabilizarea fibrinei; sinereza şi retracţia cheagului.

❷ *Generarea protrombinazei*: protrmbinaza căii intrinsece este elaborată exclusiv de factori sanguini. Lanţul reacţiilor lor este declanşat de fenomenul de contact, ce are loc la nivelul leziunii vasculare între suprafaţa alterată şi F. XII inactiv din plasmă, Urmarea acestui fenomen de suprafaţă este activarea F. XII.

Când F XII inactiv (adicâ cu funcţiile chimice blocate de inhibitorul său fiziologic) ajunge în câmpul electronegativ al suprafeţei adsorbantului (care *in vivo* este leziunea vasculară, iar *in vitro* orice perete de sticlă sau metal), are loc o polarizare adică o deplasare reciprocă de electroni între cei doi competitori. Urmare a acesteia iau naştere legături electrovalente; punctele active de aplicare a acestora sunt defectele de suprafaţă (fibrele de colagen *in vivo* şi rugozităţile sticlei sau metatului *in vitro*). Se formează o combinaţie cu structură mixtă, în cadrul căreia au loc schimburi între adsorbant şi adsorbit (inhibitorul F XII este cedat suprafeţei electronegative). Prin depolarizarea combinaţiei, în urma căreia se separă produşii finali ai reacţiei; suprafaţa electronegativă rămâne cu inhibitorul adsorbit pe ea, iar F XII activat este pus în liberate.

Scanned with OKEN Scanner

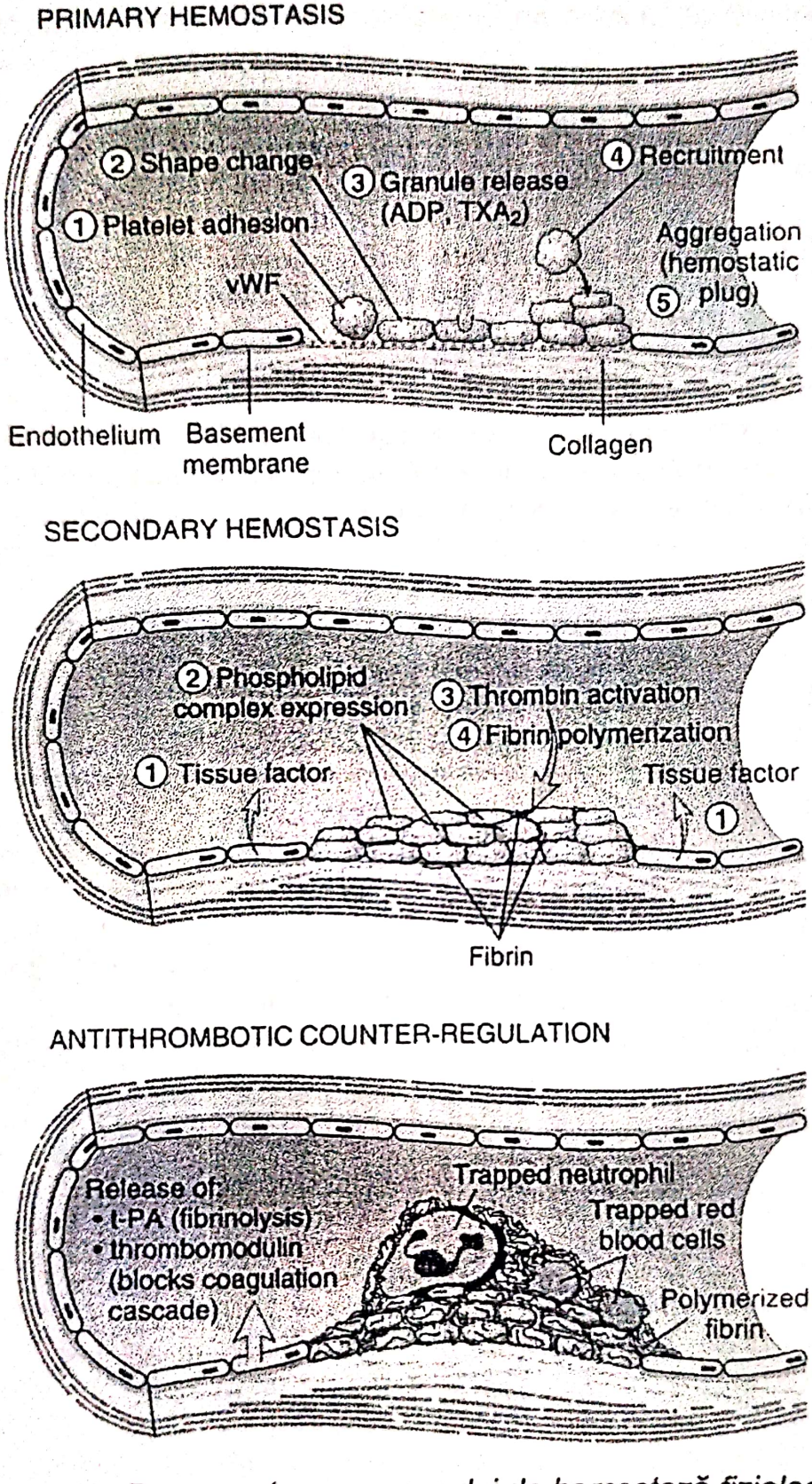


Fig.39: Reprezentarea procesului de hemostază fiziologică (după Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology, sixth edition, 1997, pg.65).

Scanned with OKEN Scanner

Factorul XII activat se combină imediat cu F XI şi dă naştere produsului activării de contact. Acesta acţionează asupra F XI pe care-l activează, făcându-l astfel apt să se combine cu F VIII şi să dea naştere produsului intermediar I. Acesta are o structură chimică şi o acţiune identică cu a omologului său din calea extrinsecă, adică activează F X. Din acest moment treptele cascadei căii intrinsece devin identice cu cele ale căii extrinsece; factorul X activat se combină cu factorul 3 trombocitar (fosfolipoid de origine plachetară pus în libertate în urma procesului de metamorfoză vâscoasă) şi dă naştere produsului intermediar II; acesta se combină mai departe cu F V şi rezultă protrombinaza. După cum rezultă, generarea protrombinazei pe calea intrinsecă e mult mai complexă decât cea extrinsecă; de aceea şi ritmurile ei de formare sunt diferite: pentru cea extrinsecă sunt necesare secunde, iar pentru cea intrinsecă minute.

❸ *Generarea trombinei:* protrombinaza (care pe această cale se formează în cantitate mult mai mare decât cea extrinsecă) atacă protrombina, clivând din fiecare moleculă a acesteia câte două molecule de trombină (producţie dublă faţă de cea din calea extrinsecă). La această acţiune ea este ajutată de F_1 plachetar (eliberat din plachete prin metamorfoză vâscoasă). Tot la această acţiune participă complementar şi indirect, dar foarte util, F_4 plachetar (eliberat tot în urma fenomenului de metamorfoză vâscoasă), a cărui misiune este de a neutriliza heparina fiziologică, care, fiind o antitrombină prin excelenţă, ar inactiva trombina, pe măsură ce aceasta s-ar forma. Trombina produsă în cantitate mare şi cu acţiune amplificată, va coborâ la treapta următoare a cascadei, cu eficienţă desdendentă (trombina generată pe calea extrinsecă are eficienţă ascendentă).

❸ *Formarea fibrinei* este o fază terminală a mecanismului coagulării, în cadrul căreia ia naştere cheagul de fibrină. La această fază participă două enzime şi ca atare se produc două momente, care se succed.

➤ Transformarea fibronogenului în fibrină: trombina, această puternică enzimă proteolitică, atacă molecula de fibrinogen şi clivează din ea patru mici molecule: o pereche de fibrinopeptide A şi una de fibrinopeptide B. Ceea ce rămâne din imensa moleculă de fibrinogen este un monomer de fibrină. În această acţiune ea este ajutată de F_2 plachetar (eliberat din plachete prin metamorfoza vâscoasă). Urmează un fenomen de polimerizare (policondensare) a monomerilor de fibrină, care se petrece după două direcţii spaţiale: mai întâi se acolează cap la cap (polimerizare longitudinală) ce dau naştere fibrelor primare (sau fibrilelor) de fibrină şi apoi se acolează lateral (polimerizare transversală), formându-se fibrele secundare de fibrină (sau fibrelor

Scanned with OKEN Scanner

propriu-zise). Polimerizarea longitudinală are loc între capetele monomerilor (dezvelite în urma desprinderii fibrinopeptidelor); cea transversală se face prin legături laterale (punți) de H, între tirozina şi histidina din două fibre primare.

În paralel cu formarea cheagului se mai petrece încă un fenomen, cel de vasoconstricție. denumită chimică pentru că e produsă de 5HT sau serotonină (F_5 plachetar). Ea prelungeşte în timp vasoconstricția reflexă. Aceasta are scopul de a menține în poziție cheagul format, spre a nu fi luat de fluxul circulației.

➤ Stabilizarea fibrinei: pentru ca rețeaua de fibrină să devină definitivă, iar formarea cheagului ireversibilă, trebuie ca fibrina să se stabilizeze, adică să devină insolubilă. Aceasta o realizează F XII, activat de trombină. El înlocuieşte punțile de H prin punți disulfurice (între glicina N terminală a unui monomer şi radicalul NH_2 de pe monomerul vecin); fibrina astfel modificată nu mai este solubilă în uree. Această fibrină stabilizată se numeşte fibrina "i" (insolubilă). Cheagul, deşi stabilizat, continuă însă să rămână lax.

➧ *Sinereza şi retracția cheagului:* cheagul de fibrină "i", deşi din punct de vedere chimic este stabilizat, nu este însă şi funcțional, deoarece este lax şi nu are suficientă rezistență la şocurile hemodinamice din teritoriul reologic respectiv. Pentru a i se corecta această deficiență el este supus la două fenomene fizice subsecvente: sinereza şi retracția.

Sinereza este fenomenul de concentrare spontană a gelurilor, prin eliminarea unei cantități relativ mici de apă şi electroliți, micşorându-se în acest fel spațiile dintre fibrile pe axa lor transversală. În felul acesta, structura reticulară a polimerului devine ceva mai densă şi deci mai omogenă, fără a-şi modifica însă lungimea. Sinereza are ca efect expulzarea apei de reacție a gelului din ochiurile cheagului, astfel că, la sfârşit, cheagul seamănă cu un burete încă lax şi plin de ser. Volumul său diminuă cu circa 15 %. Acest cheag nu răspunde decât în parte nevoilor hemostatice pentru care a fost creat; funcția sa trombodinamică nu este încă completă.

Retracția este fenomenul care realizează dezideratul etapei începute de către sinereză. Are loc numai în prezența plachetelor,acestea trebuind să se afle în număr suficient şi cu funcționalitate normală. Este rezultatul acțiunii proteinei contractile din citoplasma plachetelor, cunoscută sub numele de trombostenină sau F_7 plachetar (înrudită cu actomiozina musculară).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Semnificaţia biologică a coagulării

În afară de rolul său de hemostază, coagularea îndeplineşte şi alte funcţii în organism, de aceea nu trebuie privită ca un proces limitat numai la oprirea pierderilor de sânge.

Astfel, trombocitele şi fibrinogenul au o mare capacitate de a fixa substanţele străine pătrunse în organism. Trombocitele acţionează prin fixarea şi transportul substanţelor la nivelul SRH, iar fibrinogenul prin capacitatea de a forma complexe macromoleculare cu diverse substanţe, favorizează captarea lor de către SRH. Se consideră că mucopolizaharidele sunt îndepărtate din circulaţie numai sub formă de complexe cu fibrinogenul.

În refacerea ţesuturilor lezate un rol important îl are factorul stabilizator al fibrinei (F XIII), constatându-se o cicatrizare defectuoasă a plăgilor la bolnavii cu deficitul acestui factor.

Aşadar, coagularea nu are numai rolul de a asigura hemostaza, ci este implicată în numeroase procese de apărare şi refacere, de păstrare a integrităţii organismului. Din acest motiv multe afecţiuni, stări de stress, au repercursiuni asupra coagulării, iar modificările coagulării reprezintă o verigă din lanţul patogenetic a unui număr mare de procese patologice (şoc, stări de hipersensibilizare).

După terminarea coagulării sângelui, cheagul de fibrină nu are o structură definitivă, ci poate fi distrus printr-un proces fiziologic antagonist de fibrinoliză.

FIBRINOLIZA

Fibrinoliza poate fi definită prin totalitatea proceselor fiziologice care asigură desfacerea enzimatică a fibrinei în fragmente incapabile să formeze o reţea coerentă şi în final solubilizarea ei.

Sistemul fibrinolitic este compus din două grupe de substanţe prezente în mod normal în ţesuturi sau în plasmă.

❶ Primul grup, produs al ţesuturilor, este format de: lizokinaze sau activatori indirecţi cu sediul în celulele tuturor ţesuturilor şi în endoteliul vascular.

❷ Al doilea grup cuprinde proactivatorul plasmatic şi plasminogenul, substanţe aflate în plasmă în stare inactivă ca precursori sau proenzime.

Din acţiunea selectivă a activatorilor direcţi sau indirecţi asupra proactivatorului şi plasminogenului, ia naştere o puternică enzimă proteolitică – plasmina. În cazul activării directe activatorii tisulari sau stabili acţionează nemijlocit asupra plasminogenului şi-l activează în plasmină.

Acţiunea plasminei asupra fibrinei are ca efect macroscopic dispariţia cheagului, iar ca mecanism intim digestia proteolitică a fibrinei în peptide (PDF) cu molecula mică, care au pierdut capacitatea de a forma reţele, dar au căpătat proprietăţi anticoagulante.

Declanşarea acestui sistem se produce în momentul eliberării kinazelor din ţesuturi, atât în condiţii fiziologice cât şi patologice, eliberare care are loc datorită unor stimuli variaţi. Există şi factori antifibrinolitici, compuşi din mai multe grupe de substanţe, antiactivatori şi antiplasmine, care se opun acţiunii plasminei.

Activitatea fibrinolitică naturală sau fiziologică, strict localizată, fără răsunet general, a fost denumită trombolitică. Numai când se depăşesc graniţele fiziologice asistăm la exacerbarea sistemului litic, cu activarea plasminogenului în circulaţie şi cu apariţia hiperplasminemiei (care depăşeşte posibilităţile de neutralizare a sistemului antifibrinolitic); efectul acestei perturbări este instalarea sindromului fibrinolitic acut.

Activatorii plasminogenului sunt fiziologici şi de origine bacteriană.

Activatorii fiziologici sunt:

a. activatori tisulari, deci extrinseci, sintetizaţi mai ales de unele organe cu o bogată vascularizaţie (uter, prostată, plămân), cu o concentraţie mai redusă în creier şi splină şi aproape deloc în ficat;
b. activatori urinari (urokinaza) secretaţi de celulele renale, izolaţi în urină. Pot fi aplicaţi în terapia fibrinolitică dar numai în stare pură, astfel având capacitate antigenică mare;

activatorul plasmatic (intrinsec), care iniţiază fibrinoliza spontană; se crede că provine din endoteliile vasculare, în special cele venoase, de la nivelul circulaţiei terminale, deoarece concentraţia lor în circulaţie este mai mare în condiţii de hipoxie sau anoxie tisulară. Este posibil ca în circulaţie să se găsească sub formă de proactivator.

Activatorii de origine bacteriană sunt:

a. streptokinaza, izolată din culturile de streptococ, utilizată în terapia trombembolică; administrarea repetată îi scade efectul prin apariţia anticorpilor antistreptokinaze;
b. stafilokinaza, extrasă din culturi de stafilococ; este un activator mai slab al plasminogenului decât streptokinaza.

Activarea sistemului fibrinolitic se mai poate realiza şi pe cale farmacodinamică, prin substanţe chimice cum sunt unii solvenţi organici, cloroformul, derivaţi benzenici, naftalina, uretanul şi unii acizi graşi.

Scanned with OKEN Scanner

Plasmina este o enzimă proteolitică, care scindează nu numai fibrina dar şi fibrinogenul, complementul, FV, VIII, hemoglobina, complexul heparină – trombină. Produşii de degradare ai fibrinei sunt solubili şi au rol de antitrombine. În sânge plasmina circulă sub formă de complexe plasmină-antiplasmină. Normal activatorul plasmatic se află în echilibru cu antiactivatorul şi astfel sistemul fibrinolitic este echilibrat de sistemul antifibrinolitic care acţionează fie asupra plasminei (antiplasmina), fie asupra activării plasminogenului.

Inhibitorii fibrinolizei acţionează prin neutralizarea plasminei sau a activatorilor. Antiplasminele inhibă activitatea plasminei active. Există antiplasmine fiziologice, fiind descrise 2 forme: una cu acţiune imediată- antitripsina şi a doua de origine plachetară – antiplasmina.

Dintre antiplasminele nefiziologice inhibitorul de origine pancreatică (KUNITZ) are preponderent acţiune antitripsinică şi antichimotripsinică; fiind netoxic pentru om este folosit în cazuri de fibrinoliză acută sub formă de produse farmaceutice (INIPROL, ZYMOFREN). Trasilolul, extract organic de parotidă şi plămân de bou, deşi este mai puţin activ decât inhibitorul de origine pancreatică, este mult mai utilizat în terapia antifibrinolitică pentru toleranţa sa mai bună.

Inhibitorii fibrinolizei sunt reprezentaţi şi de antiactivatorii de natură α şi $\alpha 2$- globulinică, cât şi de antistreptokinaze (inhibitori dobândiţi în urma infecţiilor cu streptococ). Acidul ε- aminocaproic (EACA), inhibitor sintetic introdus în 1957, inhibă activitatea plasminogenului prin acţiune competitivă. Este frecvent utilizat în terapia antifibrinolitică. Acidul trans- aminoetilciclohexancarboxilic (AMCHA), un alt inhibitor sintetic, are o acţiune antiactivatoare mai puternică decât AEAC.

TULBURĂRILE HEMOSTAZEI ŞI COAGULĂRII

În raport de cauza şi mecanismul de producere, tulburările vor fi legate de unul sau mai mulţi factori, implicând una sau mai multe etape ale hemostazei. Astfel pot exista sindroame hemoragice prin mecanism vascular (modificări de structură, de fragilitate sau permeabilitate vasculară), trombocitar (tromocitopenii sau trombopatii) sau datorită unei tulburări a coagulării (coagulopatii).

Scanned with OKEN Scanner

1. SINDROAME HEMORAGICE DE ORIGINE VASCULARĂ (PURPURELE VASCULARE)

Sindroamele hemoragice de origine vasculară au cauză exclusivă sau principală, alterarea pereților capilarelor. Se caracterizează prin hemoragii ale mucoaselor şi tegumentelor, mai ales sub forma unor peteşii punctiforme (purpure), ce apar cu predilecție la nivelul extremităților inferioare, sunt deseori pruriginoase uneori în relief. Spre deosebire de celelalte tipuri de tulburări din cadrul diatezelor hemoragice, nu există o predispoziție generală la hemoragii, ci numai în zone bine delimitate.

Vasopatiile pot fi înnăscute sau dobândite. Diatezele hemoragice vasculare înnăscute corespund unui defect structural al peretelui vascular, în timp ce vasopatiile dobândite sunt de origine hormonală, metabolică, inflamatorie sau autoimună. O serie de afecțiuni, ca: sindromul Ehlers – Danlos, sd. Marfan, osteogenesis imperfecta şi Pseudoxantoma elasticum sunt boli înnăscute ale țesutului conjunctiv, caracterizate prin anomalii cutanate şi scheletice şi care prezintă concomitent tendință crescută la sângerări ca urmare a grafilității vasculare generalizate.

Vasculopatii înnăscute

Telangiectazia hemoragică ereditară (Boala Rendu – Osler)

Anomalie înnăscută, structurală a peretelui vascular, cu transmitere autosomal dominantă, afecțiunea se caracterizează prin dilatarea localizată a capilarelor şi venulelor, determinând telangiectazii cu caracter de nevi vasculari. Studiul histopatologic relevă la nivelul telangiectaziilor dispariția elementelor structurale normale ale peretelui vascular, acesta reducându-se la endoteliu. S-a emis ipoteza că telangiectazia nu rezultă din degenerescența vaselor normale, ci sunt vase de neoformație, provenind din resturi embrionare. Examenul necropsic poate releva existența ubiquitară a telangiectaziilor.

Deşi afectează ambele sexe, boala e mai frecventă la femei. Forma homozigotă este letală în perioada perinatală. În forma heterozigotă, sângerările apar tardiv, în general începând din decada a doua de viață, iar în unele cazuri, chiar după 60 de ani, dar la descendenți, boala se manifestă mai precoce şi mai dramatic. Telangiectaziile, cu diametrul de 2 – 4 mm, de culoare roşu – viu până la volaceu, sunt mai frecvente pe tegumentele trunchiului, vârful degetelor, față, limbă. S-au raportat de asemenea fistule arterio – venoase cerebrale, retiniene, anevrisme hepatice, renale, asocierea

Scanned with OKEN Scanner

eventuală cu alte anomalii înnăscute (rinichi polichistic). Aspectul clinic este dominat de prezenţa anemiei feriprive consecutivă sângerărilor (uneori masive): epistaxis, hemoragii digestive, mai rar hemoptizii, iar uneori, de manifestări neurologice de tip parkinsonian, crize Jacksoniene sau comiţiale. La aproximativ 20 % din cazuri se constată fistule arterio – venoase pulmonare, cu hipoxemie moderată şi hipocratism digital, eventual embolii cerebrale şi abcese secundare şuntului pulmonar.

Anomalia fiind localizată, timpul de sângerare şi testul Rumpell – Leede sunt normale. Se poate constata anemia hipocromă microcitară feriprivă, cu hiperplazia seriei roşii în măduva hematopoietică şi scăderea procentului de sideroblaşti, secundară sindromului hemoragic.

Evoluţia se poate etala pe zeci de ani (uneori bolnavii ating durata de viaţă a unui congener normal), dar afecţiunea poate determina exitusul prin hemoragii severe sau în centrii vitali şi prin instalarea unei anemii refractare.

Vasculopatii dobândite

Sindroame hemoragice prin agresiuni la nivelul peretelui vascular. Mecanismele care duc la modificarea permeabilităţii sau structurii peretelui vascular pot fi alergice şi nealergice (BERCEANU).

Se pot distinge 2 grupe:

Prin agresiune vasculară directă, realizată de agenţi microbieni (purpura infecţioasă), factori toxici (toxinele microbiene), microembolii tumorale sau prin exces de histamină. Un aspect particular al purpurei infecţioase este *purpura fulminans* care atinge exclusiv copilul (WATERHOUSE – FRIEDERICHSEN);

Purpurele vasculare alergice sunt reprezentate în special prin forma tipică, purpura capilaro-toxică SCHÖNLEIN – HENOCH, în general de etiologie streptococică.

Purpura Henoch – Schonlein (purpura alergică anafilactoidă). Purpura Henoch – Schonlein este o afecţiune vasculară alergică, secundară conflictului imunologic cu impact vascular, cuprinzând capilarele şi arteriolele mici. Face parte din categoria purpurelor alergice, iar eponimul se foloseşte pentru situaţiile în care purpura cutanată se asociază fie cu afectarea articulară (purpura Schonlein), fie cu afectarea digestivă (sindromul Henonch), participarea renală asociindu-se eventual ambelor variante.

Se consideră că afecţiunea este declanşată de streptococul beta – hemolitic, întrucât 50 – 70 % din cazuri prezintă o infecţie a căilor aeriene superioare cu 2 – 3 săptămâni înainte de apariţia purpurei. Au

Scanned with OKEN Scanner

mai fost implicate: alte bacterii, alergenii alimentari, medicamentoşi şi diferite substanţe chimice, muşcături de insecte etc.

Purpura Henonch – Schonlein este considerată o boală cu complexe imune, unde anticorpii de tip IgA se cuplează cu un antigen (încă neidentificat sau variabil, de la caz la caz), complexele imune (Ag + Ac+ complement) depunându-se pe întreg peretele capilar, nu numai în zona care apare macroscopic afectată.

Studiul histopatologic relevă vasculită aseptică la nivelul leziunii cutanate constând din manşoane perivasculare alcătuite din PN, PE, histiocite, limfocite, cu necroză fibrinoidă şi acumularea locală de plachete. Ţesutul interstiţial este edematiat şi infiltrat cu eritrocite extravazate. Leziunile intestinale sunt similare celor cutanate, se asociază cu edem al peretelui intestinal, hemoragii submucoase şi ulceraţii în cazurile grave. La nivelul renal se constată, în raport cu gravitatea cazului, aspecte variabile, de la nefroza lipoidică până la glomerulonefrita membranoproliferativă cu depozite subendoteliale.

Afecţiunea se întâlneşte indiferent de vârstă şi sex, dar clasic se consideră mai frecventă la copil, în special în jurul vârstei de 5 – 7 ani. Pe fondul unei stări subfebrile, cu absenţa hepato – splenomegaliei, se individualizează:

➤ sindromul cutanat: elemente purpurice cu caracter de papulă, de culoare roşu – viu, dispuse simetric, pe faţa de extensie a membrelor, accentuându-se în ortostatism, grupate în "corimb", de dimensiuni variabile (de la câţiva mm la placarde cu diametrul de ordinul cm), la care se pot asocia manifestări alergice (urticarie, edem); leziunile pot fi buloase, se poate produce necroză locală. Menţionăm că afirmaţia clasică a dispariţiei elementelor la "vitropresiune" este valabilă numai în primele două ore de la apariţia lor, ulterior intervenind pericapilarita, care dă persistenţa leziunii;

➤ sindromul articular: artralgii, care se pot însoţi de fenomene inflamatorii mono – sau poliarticulare;

➤ sindromul abdominal: este prezent în proporţie variabilă, până la 90 % din cazuri şi constă în dureri abdominale, greţuri, vărsături, mai rar hemoragii digestive superioare;

➤ sindromul renal: se întâlneşte mai frecvent la femei şi constă în hematurie (uneori macroscopică), mai rar sindrom nefrotic sau aspecte de GND subacută evoluând spre insuficienţă renală cronică.

Tabloul biologic: testul Rumpell – Leede este singurul modificat. Uneori se constată creşterea IgA în ser şi a complexelor imune circulante.

Purpure vasculare prin alterările rezistenţei capilarelor apar în cadrul unor afecţiuni sau fără un context patologic. Purpure secundare

Scanned with OKEN Scanner

unei afecțiuni se întâlnesc la diabetici, hipertensivi, anemici şi la bolnavii hepatici.

Purpure fără context patologic produse prin creşterea izolată a fragilității capilare sunt întâlnite la bătrâni (purpura senilă), prin hipoplazia generalizată a țesutului grăsos perivascular şi datorită distrofiei pereților vasculari.

De asemeni, purpura ortostatică, mecanică şi sângerările nevrotice se datoresc unor tulburări pur funcționale.

Purpure vasculare datorită creşterii permeabilității capilare: purpura vasculară prin hipoavitaminoză C (scorbutul şi boala MÖELLER – BARLOW a sugarilor şi copiilor mici). Deficiența în vitamina C poate surveni la subnutriți şi copii alimentați artificial.

Acidul ascorbic (vitamina C) influențează permeabilitatea capilară, fiind esențial pentru sinteza cimentului intercelular din peretele vascular. Scorbutul în forma sa clasică a devenit astăzi foarte rar. Boala este uşor de recunoscut la adulți când se asociază 3 elemente: noțiunea de carență în crudități, gingivită hemoragică şi peteşii cu sediul perifolicular, predominând la membrele inferioare. Se adaugă semne generale ca astenie marcată şi predispoziție la infecții datorită perturbării funcției suprarenale.

Purpure vasculare prin hipovitaminoză C se pot produce şi după un tratament prelungit cu ACTH şi cortizon, datorită consumului exagerat şi epuizării rezervelor suprarenaliene de vitamină C.

Dintre probele hemostazei, semnul garoului (RUMPELL – LEEDS) este constant şi intens pozitiv. Uneori tulburarea este mai complexă adăugându-se o alterare calitativă a factorului HAGEMAN.

2. SINDROAME HEMORAGICE DE ORIGINE TROMBOCITARĂ (PURPURELE TROMBOCITARE)

Acest grup de diateze hemoragice este cel mai frecvent întâlnit în practica clinică dat fiind rolul important pe care îl au trombocitele în menținerea troficității pereților vasculari precum şi în cadrul proceselor de coagulare. Astfel, orice modificare numerică sau calitativă a lor va determina sindroame hemoragice complexe, în patogenia cărora intră alterări ale mecanismelor vasculare şi ale coagulării.

Afectarea plachetară capabilă să ducă la hemoragii poate fi cantitativă (trombocitopenii, mai rar trombocitemii) sau calitativă prin perturbarea uneia sau a mai multor fracții ale plachetelor (trombocitopatii). (Tabel nr.V)

În cadrul anomaliilor cantitative plachetare se descriu: purpurele trombocitopenice şi hiperplachetozele.

Scanned with OKEN Scanner

***Tabel nr.V:** Diatezele hemoragice de origine plachetară (după Hiller şi Riess, 1988)*

A. Modificări cantitative:

I. Scăderea numărului de trombocite:

1. *De origine centrală"*

a. Înnăscute:
   - congenitale: sd. Fanconi; trombocitopenia amegacariocitară; deficitul de trombopoietină; diverse: viroze materne, medicaţii toxice sau radioterapie în cursul sarcinii etc;
   - ereditare: trombocitopenia legată de sex (sd. Wiscott – Aldrich); trombocitopenia cu transmitere autosomal dominantă: sd. May – Hegglin, trombocitopenia cu plachete gigante, sd. plachetelor cenuşii, trombocitopenia cu morfologie plachetară normală; trombocitopenia cu transmitere autosomal recesivă.

b. dobândite:
   - pure: prin medicaţie cu efect toxic "ţintit" (diuretice tiazidice, estrogeni); alcool; unele infecţii virale;
   - mixte: prin deficit nutriţional; aplazii medulare; infiltraţie medulară.

2. *De origine periferică*:

a. Înnăscute:
   - neimunologice: eritroblastoza fetală, trombocitopenia imaturilor, tromboza venei renale la nou – născut;
   - imunologice: prin trecerea de Ac materni la făt.

b. Dobândite:
   - neimunologice: hemoragii, infecţii, CID, hipotermie, microangiopatiile trombotice, circulaţie extracorporeală etc.
   - imunologice: alergie medicamentoasă, post – transfuzionale, PTI.

II. Creşterea numărului de trombocite:

1. Primitivă: sindroamele mieloproliferative;
2. Secundară: sindroamele acute, stress, hemolize etc.

B. Modificări calitative:

1. Diminuarea funcţiei plachetare: trombastenia Glanzmann – Naegeli, sd. Bernard – Soulier, trombopatia de secreţie, deficitul de ciclooxigenază;
2. Creşterea funcţiei plachetare: ateroscleroza, diabetul zaharat, HTA, alterări ale metabolismului lipidic etc.

Scanned with OKEN Scanner

Purpurele trombocitopenice

Extravazarea spontană a hematiilor în derm, determinată de reducerea numărului de plachete, se poate prezenta fie ca purpură simplă (pur cutanată, sub formă de echimoze, peteşii), fie hemoragică (atunci când purpura cutanată se însoţeşte de hemoragii mucoase – gingivoragii, epistaxis, meno – sau metroragii – şi/sau viscerale: digestive, pulmonare, oculare, renale, cerebro – meningee). Examenul de laborator în purpurele trombocitopenice relevă plachetopenie (de obicei sub 50 000/mmc, alungirea timpului de sângerare, testul Rumpell – Leeds pozitiv, iretractibilitatea cheagului. Determinările de laborator pot oferi date eronate privind numărul de trombocite, fie datorită fenomenului de aglutinare interplachetară, fie rozetării plachetelor în jurul PN, fenomene datorate autoaglutininelor tip IgG, care devin active sub 34 °C, mai frecvent în cazul utilizării EDTA ca anticoagulant. Aceste situaţii sunt desemnate cu termenul de "pseudotrombocitopenii".

Sindromul ALDRICH – WISCOT este o afecţiune ereditară cu transmitere recesivă legată de sex, atingând exclusiv băieţii. Prezintă 3 semne principale: trombocitopenie, infecţii repetate (prin deficienţă de imunoglobuline M) şi leziuni cutanate. Plachetopenia este totdeauna gravă, sub 50 000/mm^3, rebelă la splenectomie şi corticoterapie. În general, megacariocitele sunt diminuate ca număr în măduva osoasă. Durata de viaţă a plachetelor este normală. Prognosticul este rezervat, datorită infecţiilor, hemoragiilor şi apariţiei de tumori maligne la cei care supravieţuiesc mai mult.

Trombocitopeniile dobândite pot fi datorate aplaziei medulare megacariocitare de cauză infecţioasă (septicemii, tuberculoză la pubertate), virotică (rubeolă, rujeolă, varicelă, oreion, hepatită epidemică), parazitară (toxoplasmoza congenitală) sau secundare, imunologice (medicamentoase) prin mecanism autoimun.

Deficitul de producţie al trombocitelor poate fi asociat cu defecte de producere şi a ganulocitelor sau reticulocitelor (leucopenii, anemii). Trombopoeza insuficientă are loc şi în cazul deficitului de vitamină B_{12} şi acid folic, trombocitopenia însoţind anemiile megaloblastice şi panmielopatiile.

Purpura trombocitopenică idiopatică acută Apare la copii, cu frecvenţa maximă la vârsta de 2 – 9 ani, în general secundară unei infecţii virale ("trombocitopenia post – infecţioasă), cu formare de complexe imune. La 2 – 21 zile după agresiunea virală, diateza hemoragică de tip trombocitopenic survine brusc, cu manifestări severe şi remisiune spontană după 4 – 8 săptămâni.

Scanned with OKEN Scanner

Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI) cronică Sinonime: Boala Werlhof, trombocitopenia esențială, trombocitopenia autoimună.

Se întâlneşte frecvent la adulți (20 – 50 ani, în special la femei (F:B = 3:1) şi nu se remite spontan. Sub aspect fiziopatologic este o boală autoimună, provocată de anticorpi antiplachetari circulanți şi/sau fixați de membrana plachetelor. Trombocitele acoperite cu autoanticorpi sunt rapid eliminate din circulație, în special prin sechestrație splenică, deci au durata de viață redusă la câteva ore. La majoritatea cazurilor, splina este organul principal de producere a autoanticorpilor. Literatura distinge în acest sens PTI cu distrugere plachetară predominant splenică; tipul mixt; tipul hepatic. Clinic, se constată un sindrom hemoragic cutanat şi visceral mai mult sau mai puțin pronunțat. Splina nu este palpabilă. Prezența splenomegaliei sugerează alte entități nosologice. În momentul diagnosticului, numărul de trombocite este sub 80 000/mmc (chiar 2 500 – 5 000/mmc), uneori remarcându-se pe frotiu plachete gigante sau fragmente. Puncția sternală relevă numeroase megakariocite, dar cu inhibiție de maturație.

Asocierea cu alte afecțiuni: PTI poate fi prima manifestare a sarcoidozei, limfoamelor maligne, unot leucemii (cu "cu interval liber" şi chiar remisiuni cu durata de ani de zile, spontane sau sub tratament, până la pariția leucemiei), LES, tireotoxicoză, TBC etc.

Purpura trombocitopenică medicamentoasă Aproximativ 70 medicamente şi substanțe chimice (tabel VI) pot induce trombocitopenii, cu manifestări clinice şi hematologice similare purpurei trombocitopenice idiopatice. Numărul trombocitelor este adesea sub 30 000/mmc şi continuarea adminsitrării medicamentului poate avea urmări nefaste. Din aceste cauze, la adult, etiologia medicamentoasă a unei trombocitopenii se impune a fi prima luată în considerație.

Medicamentele şi unele substanțe chimice induc trombocitopenie prin două mecanisme:

- reducerea producției sau
- creşterea distrucției.

Mecanismul cel mai frecvent de inducere a trombocitopeniei este distrucția imunologică a trombocitelor. Medicamentul, sau un compus al său, acționează ca haptenă (se leagă de o proteină plasmatică cu care formează un antigen). Antigenul induce apariția anticorpilor care se fixează pe medicament. Complexul antigen – anticorp este absorbit pe membrana trombocitului prin intermediul receptorului Fc. Sistemul reticuloendotelial îndepărtează rapid din circulație trombocitele pe membrana cărora este adsorbit complexul antigen – anticorp.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr.VI: Medicamente şi substanţe chimice care pot produce purpură

I. Medicamente care reduc producţia

A. Hipoplazie sau aplazie medulară
- Citostatice, cloramfenicol, fenilbutazona
- Hidantoine, benzen şi derivaţi

B. Supresie selectivă a megacariocitelor
- Clorotiazida, tolbutamida, estrogeni, alcool

II. Medicamente care cresc distrucţia

A. Prin mecanism imunologic
- Acetazolamida, carbamazepin
- Clorpropamida, metildopa
- chinidina, chinina
- rifampicina, sulfatiazol

B. Mecanism imunologic probabil
- Acetaminofen, fenacetină, aminopirină
- prednison, aspirină, salicilaţi,
- Barbiturice, propiltiouracil
- Cefalotin, cloroquin, reserpină, clorpromazină
- spironolactona
- codeină
- streptomicin, digitoxin, digoxin, sulfonamide
- eritromicină, tetracicline
- insecticide, tetraetilamoniu
- meprobamat, tiouree
- penicilină, trimetadionă

După A.F. Marcus, 1982

Ca urmare a efectelor unor toxine se realizează trombocitopenii prin mecanism mielotoxic (endogen – uremie sau exogen – benzol, citotoxice, arsuri, salvarsan).

Trombocitopeniile prin tulburări de distribuţie se întâlnesc în bolile splinei. Mecanismul probabil este sechestrarea elementelor la nivelul sinusurilor splenice, ipoteză confirmată de faptul că după splenectomie sau administrare de adrenalină numărul T revine la valori normale.

Scanned with OKEN Scanner

Trombocitozele (trombocitemii)

Sunt afecţiuni care se caracterizează printr-o creştere peste 500000/mm^3 a numărului de plachete, putând atinge valori de 1–5 milioane/mm^3.

Pot fi primitive în cadrul sindroamelor mieloproliferative sau secundare în unele stări patologice ca: hipoxia după hemoragie sau consecutiv stazei, prin mobilizarea elementelor de la nivelul măduvei osoase hematogene (ca mecanism de compensare), cât şi după splenectomie.

Creşterea numărului de trombocite este un factor favorizant al stărilor de hipercoagulabilitate şi tromboză.

Anomalii calitative plachetare ("trombocitopatii")

Sunt afecţiuni hemoragice mai rare care se comportă clinic ca o purpură trombocitopenică, dar în care este vorba de o deficienţă calitativă a plachetelor, numărul lor fiind normal.

Trăsătura comună a trombopatiilor este prelungirea timpului de sângerare, proba RUMPELL – LEEDS pozitivă, la care se adaugă modificări morfologice ale trombocitelor cu alterarea capacităţii funcţionale. Au uneori caracter ereditar, alteori sunt secundare altor îmbolnăviri.

Existenţa unei trombopatii se poate suspiciona în cazul alungirii timpului de sângerare, cu număr normal de plachete şi în absenţa unei vasopatii congenitale.

1. Trombopatii ereditare

❶ *Trombastenia ereditară (boala GLANZMANN)*

Afecţiunea se manifestă prin hemoragii cutanate şi mucoase apărute precoce, purpură, echimoze spontane şi epistaxis, iar ca manifestări mai rare menoragii, hemoaragii digestive şi hematurie.

Plachetele sunt normale numeric, uneori chiar uşor crescute. Pe lamă ele stau izolate. Din acest motiv retracţia cheagului este defectuoasă sau chiar lipseşte.

Aceste deficienţe s-ar datora unui deficit enzimatic, lipsa glicerin aldehiddifosfat dehidrogenazei, deficit de ATP, trombostenină şi piruvatkinază trombocitară. Boala este transmisă ereditar având caracter autosomal recesi. Este prima trombopatie ereditară la care s-a descris un defect molecular al membranei plachetare (deficit sau anomalie moleculară a glicoproteinei IIb-IIIa) care reprezintă receptorul (Fig. 40) pentru inducţia agregării plachetare).

Scanned with OKEN Scanner

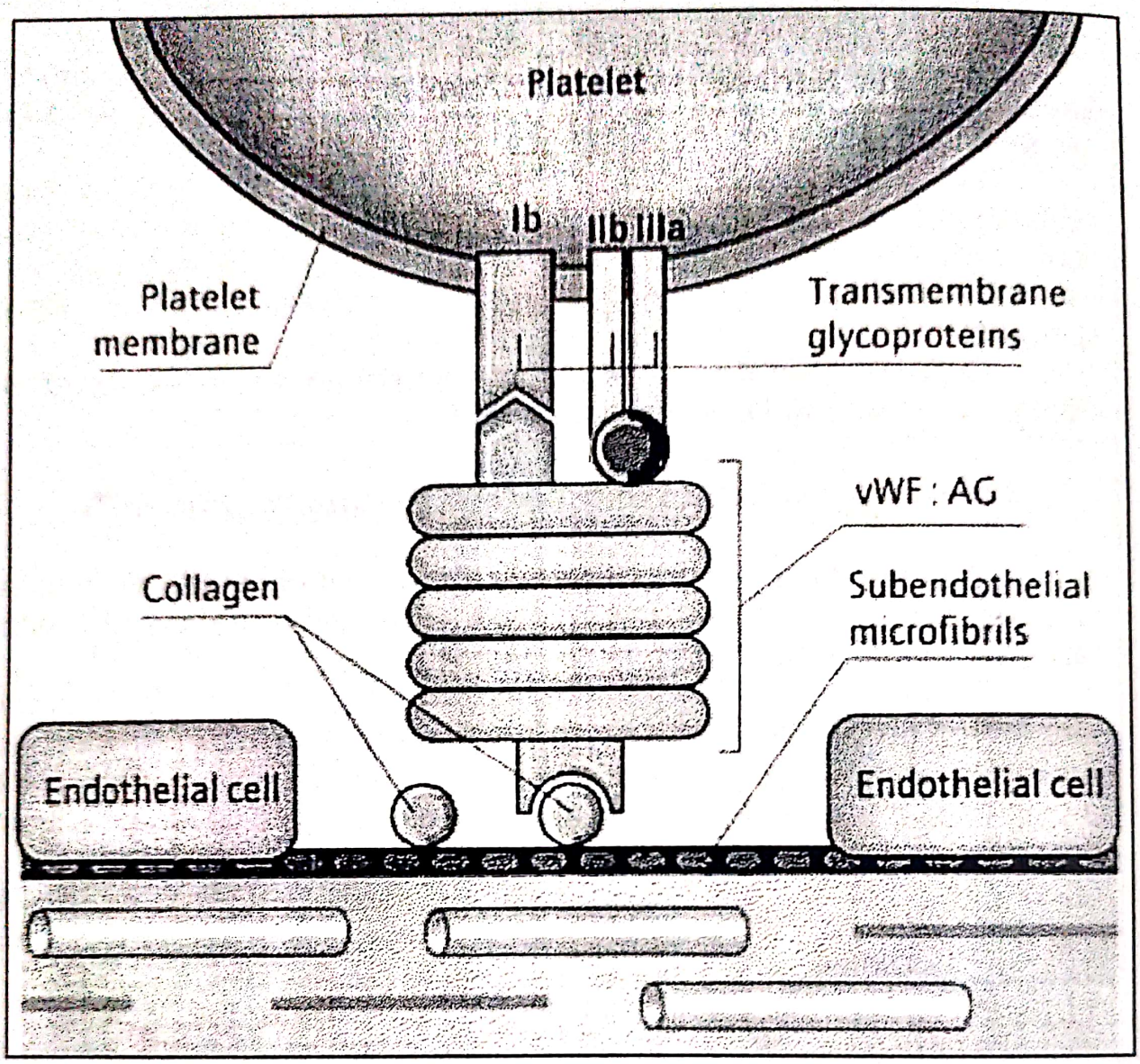


Fig.40: Mecanismul adeziunii trombocitului la endeteliu.

❷ *Trombopatia constituțională*
(pseudohemofilia vasculară sau boala WILLEBRAND)

Se caracterizează pe de o parte prin prelungirea timpului de sângerare cu diminuarea adezivității plachetelor la colagen datorită unei anomalii plasmatice, iar pe de altă parte prin deficiența activității factorului VIII, cu prelungirea timpului de coagulare. Boala este constituțională, frecvent întâlnită şi aparține defectului în hemostaza primară. Este datorată diminuării factorului von Willebrand şi al factorului VIII al coagulării, la valori sub 50% din cele normale.

Scanned with OKEN Scanner

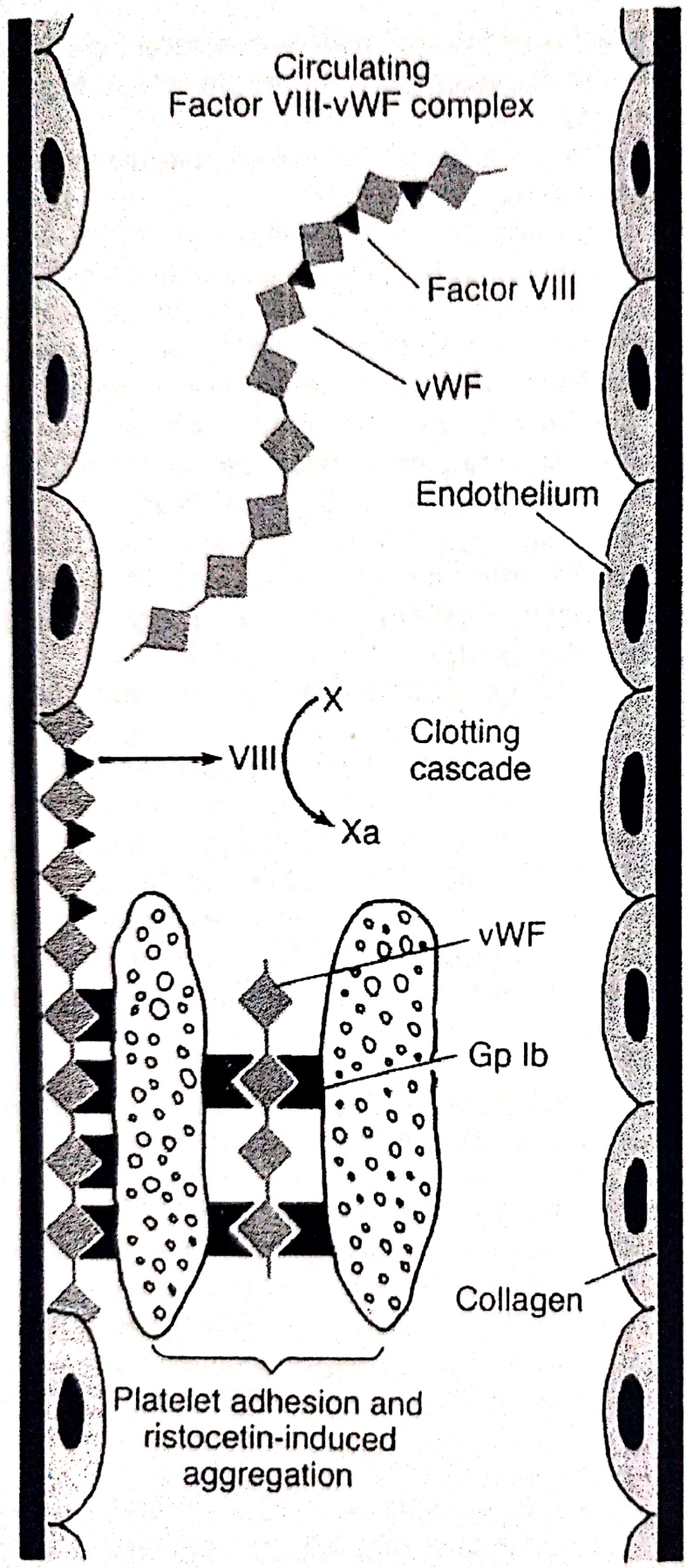


***Fig.41**: Rolul factorului von Willebrand în hemostază (după Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology, sixth edition, 1997).*

Scanned with OKEN Scanner

Factorul von Willebrand (Fig.41) are următoarele caracteristici:

- este o glicoproteină plasmatică secretată de celulele endoteliale şi de megacariocite,
- funcţionează ca proteină carrier pt factorul de coagulare VIII,
- mediază adezivitatea plachetară.

Anormalităţile cantitative şi calitative ale factorului von Willebrand caracterizează această afecţiune, ce reprezintă cea mai frecventă cauză pentru sângerările moştenite (prevalenţa de 1% din populaţia generală). Studiile de microscopie electronică arată că multimerii factorului von Willebrand pot forma molecule lineare de o lungime de aproximativ 2μm, făcând din factorul von Willebrand cea mai lungă proteină solubilă cunoscută. Analiza secvenţelor de aminoacizi a demonstrat că aproximativ 80% din secvenţă este realizată prin repetarea a 4 tipuri de domenii analoge. Această secvenţă structurală este comună multor proteine de adeziune (integrină). Aceste domenii ale factorului von Willebrand sunt implicate în legarea unei largi varietăţi de liganzi (plachete, heparină, colagen).

Boala este caracterizată prin hemoragii diverse: epistaxis, menoragii, echimoze, gingivoragii şi prin hemoragii amigdaliene. Apariţia anginelor, extracţiile dentare şi intervenţiile chirurgicale expun la sângerare şi pot releva boala. S-au descris multe variante ale bolii Willebrand, caracterizate printr-o tulburare funcţională a moleculei (anomalie de structură multimerică). Forma de boală recent descoperită este Willebrand-Normandie, caracterizată printr-o alterare moleculară a factorului von Willebrand localizată la nivelul legăturii sale cu factorul VIII, fapt ce atrage după sine un deficit în acest factor fără o tulburare a hemostazei primare.

❸ *Sindromul BERNARD – SOLIER*
(Trombopatia prin tulburarea adeziunii la ţesutul subendotelial)

Numită şi distrofia hemoragică plachetară, se caracterizează printr-un timp de sângerare prelungit şi plachete gigante (15 μ). Deficitul este de origine plachetară pentru că nu este corectat de plasma normală. Recent s-a evidenţiat diminuarea unei glicoproteine din membrana plachetară ce reprezintă situsul activ al adeziunii şi care în acelaşi timp joacă rol esenţial în modificarea de formă ce precede agregarea trombocitelor.

Receptorul cel mai important al trombocitelor pentru factorul von Willebrand este complexul de glicoproteine Ib-V-IX, care include 4 glicoproteine transmembranare distincte (Fig.42). O legătură între aceste glicoproteine a fost sugerată de studiile pe plachetele Bernard

Scanned with OKEN Scanner

Soulier, în care este asociată o sângerare ereditară şi absenţa de pe suprafaţa membranară a expresiei GP Ib, GP IX şi GP V.

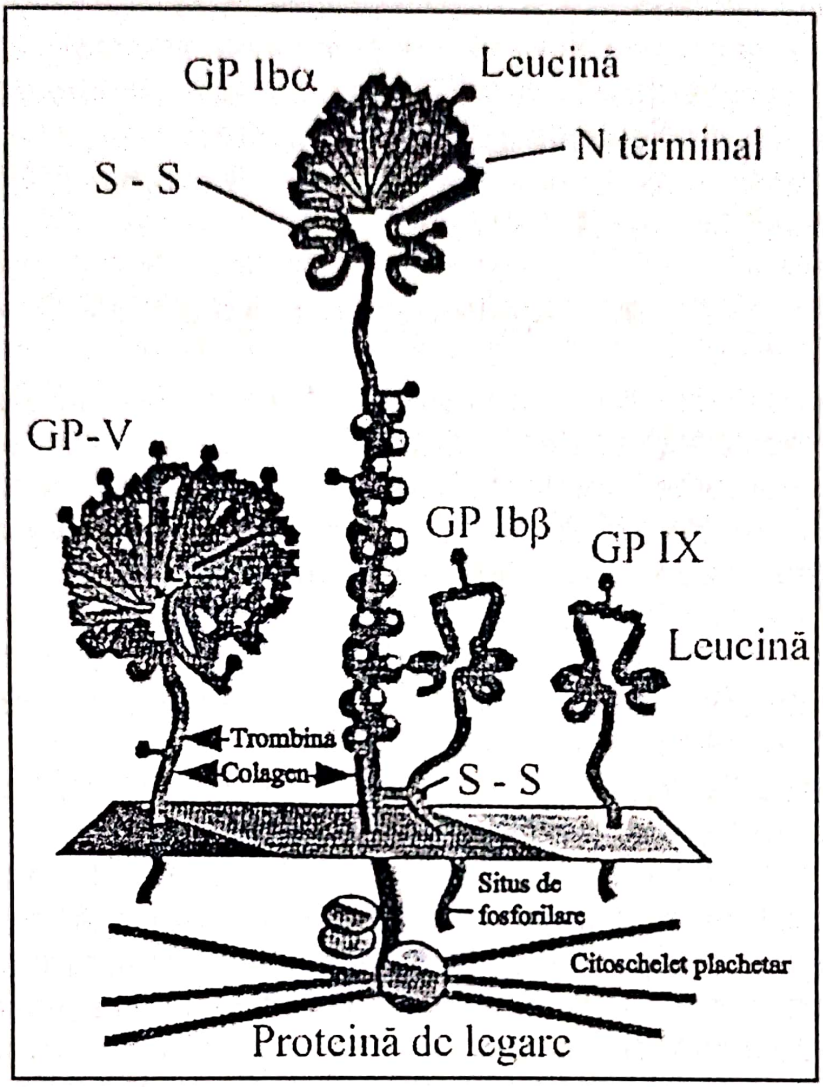


Fig.42: Complexul de glicoproteine Ib-V-IX este format din 7 subunităţi transmembranare distincte (la nivelul membranei trombocitare): 2 lanţuri I bα, 2 lanţuri Ibβ (fiecare lanţ β legat printr-o legătură bisulfidică de un lanţ α), 2 lanţuri GP IX şi un lanţ GP V care leagă 2 complexe GP Ib-IX

Interacţiunile trombinei cu complexul GP Ib-V-IX par să faciliteze răspunsul la concentraţii foarte mici de trombină, sugerând importanţa complexului GP Ib-V-IX pentru efectele trigger ale trombinei în microambianţa memranei plachetare. Normal, factorul von Willebrand nu se leagă de complexul GP Ib-IX. Această interacţiune "in vivo" necesită o legare anterioară a factorul von Willebrand la matricea subendotelială. Se crede că această legare a factorul von Willebrand la matrice, determină o schimbare conformaţională (în domeniul A_1 al

Scanned with OKEN Scanner

factorul von Willebrand) care exprimă situsuri de legare (ce în mod normal sunt criptice) pentru complexul GP Ib-IX.

În timp ce interacţiunile moleculare care sunt implicate în acţiunea factorului von Willebrand şi interacţiunile complexului factorului von Willebrand-GP Ib-IX sunt bine înţelese, mecanismul prin care factorul von Willebrand angajează receptorii său plachetari să iniţieze semnalele care în cele din urmă au ca rezultat hemostaza şi tromboza rămâne în esenţă necunoscut.

2. Trombopatii dobândite

Au fost întâlnite în numeroase condiţii patologice care prezentau şi sindroame hemoragice. Deficienţa în eliberarea F3 plachetar a fost găsită în sindroame mieloproliferative, hematosarcoame (boala HODKIN, limfo şi reticulosarcoame). Inhibiţia eliberării F3 plachetar a fost observată după anumite medicamente: aspirină, psiho şi neurotrope, alfa-blocanţi (regitina).

Unele medicamente au totodată şi un efect inhibitor al agregării (aspirina, persantin, prostaglandinele E_1, trimetilxantinice, teofilina) sau inhibitor al adezivităţii plachetare la colagen fiind utilizate în terapeutică tocmai în acest scop (fenilbutazona, aspirina, rezerpina, clofibrat).

Creşterea funcţiei plachetare. Literatura menţionează că o serie de entităţi nosologice (ateroscleroza, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, tulburările metabolismului lipidic) se asociază cu tendinţă crescută la agregare spontană plachetară şi tromboze secundare. Nu se constată manifestări hemoragice. Tratamentul antiagregant plachetar face obiectul unui capitol separat.

TULBURĂRI ALE HEMOSTAZEI DATORATE MODIFICĂRII FACTORILOR PLASMATICI AI COAGULĂRII (COAGULOPATII)

Cel mai important moment at hemostazei este reprezentat de coagularea sângelui (hemostaza secundară). Tulburările pot fi consecinţa modificării echilibrului între factorii procoagulanţi şi cei anticoagulanţi.

Deficitul sau tulburările calitative ale factorilor procoagulanţi sau excesul inhibitorilor coagulării vor favoriza apariţia stărilor de hipocoagulabilitate şi tendinţă la sângerări prelungite în timp ce excesul de factori procoagulanţi sau deficitul inhibitorilor coagulării favorizează apariţia unei stări de hipercoagulabilitate cu tendinţă la tromboză.

Scanned with OKEN Scanner

STĂRILE DE HIPOCOAGULABILITATE

Aceste tulburări ale hemostazei pot fi consecința scăderii sau lipsei sintezei unor proteine specifice procesului de coagulare prin defecte genetice (coagulopatii ereditare) sau prin consum exagerat de factori ai coagulării (coagulopatii dobândite). Deficitul poate interesa un singur factor sau o singură etapă sau un grup de factori – coagulopatii asociate. Sinteza insuficientă a factorilor coagulării poate fi şi consecința afectării organelor responsabile de originea lor.

Sindroamele hemoragice realizate prin afectarea hemostazei secundare se clasifică în funcție de etapa coagulării predominant interesată în coagulopatii prin:

❶ Tulburări ale etapei de formare a tromboplastinei active sau activatorului coagulării (protrombinaza);

❷ Coagulopatii prin afectarea etapei de formare a trombinei

❸ Coagulopatii prin afectarea etapei fibrino-formatoare.

Coagulopatiiile pot fi clasificate, după etiologie în două categorii: înnăscute şi dobândite, prin deficit sau prin defect calitativ al factorilor coagulării. Sinteza acestora se produce la nivel hepatic sub dependența vitaminei K pentru factorii II, VII, IX, X şi fără vitamina K pentru factorii I, V, XI, XII şi XIII. Locul de sinteză a F VIII se pare a fi endoteliul vascular.

Coagulopatii înnăscute:

- prin anomalii autosomale recesive. Pot afecta F II, V, VII, X, XI, XII şi XIII, precum şi fibrinogenul. Se descriu forme cu deficit cantitativ sau calitativ şi numai în formele homozigote sau/şi cu afectări multiple se constată sângerări semnificative. Diagnosticul se face prin determinarea diferențiată a factorilor coagulării iar tratamentul este în exclusivitate substitutiv şi este necesar în cazul hemoragiilor post-traumatice sau profilactice, pre -, intra- şi postoperator, până la vindecarea plăgii;
- prin anomalii genetice recesive legate de cromozomul X.

❶ Afibrinogenemia

Afibrinogenemia este un sindrom hemoragipar congenital, cu mod de transmitere autosomal recesiv, datorat deficienței de sinteză a factorului I (fibrinogenul) şi caracterizat clinic prin apariția de mari sângerări posttraumatice.

Există şi un sindrom căpătat, care se datoreşte consumului excesiv de fibrinogen (*in vivo*), cauzat fie de o fibrinoliză acută formă

Scanned with OKEN Scanner

gravă, fie de un sindrom C.I.D. (coagulare intravasculară diseminată). În aceste cazuri nivelul fibrinogenului nu coboară însă niciodată atât de jos încât să poată purta numele de afibrinogenemie; ele se încadrează în hipofibrinogenemiile severe, termenul de afibrinogenemie rămânând să indice sindromul congenital.

Caracteristic pentru bolnavul de afibrinogenemie este faptul că tendința sa la sângerare nu se obiectivează niciodată în mod spontan; ea este întotdeauna urmarea unei traume (uneori atât de redusă, încât poate trece neobservată).

Prima manifestare a bolii are loc chiar cu ocazia venirii pe lume a bolnavului, în momentul secționării cordonului ombilical; această traumă chirurgicală dă naştere la o gravă hemoragie, cu un indice de mortalitate foarte ridicat. Frecvența mare a acestui debut precoce în afibrinogenemie (70 – 80 % din cazuri) față de cea atât de redusă din hemofilie (3 – 4 %) se explică prin aceea că globulina antihemofilică maternă, care are o moleculă mică, trece prin placentă şi protejează fătul hemofilic la naştere; dimpotrivă, fibrinogenul matern având molecula mare nu poate trece bariera placentară spre a proteja fătul antifibrinogenemic. În plus, cordonul ombilical este foarte bogat în tromboplastină tisulară, capabilă să producă coagularea sângelui (pe calea extrinsecă) la fătul hemofilic, dar fără nici un efect în cazul fătului afibrinogenemic.

Acelaşi episod hemoragic are loc cu ocazia circumciziei la copii masculi de rit mozaic sau mahomedan; aici frecvența este la fel cu cea din hemofilie. Episoadele hemoragice sunt mai frecvente în cursul copilăriei, cu inerentele ei traume; la adult ele se răresc considerabil.

Trebuie remarcat caraterul moderat al manifestărilor hemoragice din această boală, în contrast cu grava deficiență a coagulării sângelui. "Un hemofilic cu formă medie prezintă un tablou clinic mult mai sever decât un afibrinogenemic; acesta este unul din aspectele paradoxale ale hemostazei" (MacFarlane).

Judecând-o după numele ei, această boală ar trebui să însemne absența totală a fibrinogenului din plasmă. În realitate, fibrinogenul plasmatic nu coboară la cifra zero, dar este atât de redus (5 mg/dl) încât poate fi considerat practic absent (de altfel nici nu este dozabil cu metodele uzuale ale laboratorului de biochimie). Se ştie că pragul minim al fibrinogenemiei în vederea asigurării unei hemostaze eficace este de 50 mg/dl, cu condiția ca toți ceilalți factori cu rol în hemostază să fie cantitativ şi calitativ normali.

Tulburarea de bază a bolii este deficiența de sinteză a fibrinogenului. Aceasta are loc în mod normal în ficat şi este reglată de o pereche de gene aflate pe o pereche de cromosomi somatici. La

Scanned with OKEN Scanner

bolnavii afibrinogenemici defectul priveşte aceste două gene şi poate prezenta două variante:

➤ sunt afectate ambele gene şi atunci individul este homozigot faţă de tară: el face boala sub forma ei clasică tipică (afibrinogenemie);

➤ este afectată numai una din gene şi atunci individul este heterozigot faţă de tară; alela implicată fiind recesivă el nu face boala tipică, ci prezintă doar semnele de laborator (hipofibrinogenemia constituţională).

Afibrinogenemia este o afecţiune foarte rară; după calculele statistice de probabilitate incidenţa ei pare a fi de 1/1 000 000 locuitori (incidenţa tarei pare a fi de câteva zeci de ori mai mare).

Defectul funcţional poate îmbrăca două aspecte de manifestare: polimerizare defectuoasă a monomerilor de fibrină sau insuficienta eliberare de fibrino-peptide A şi B. În ambele cazuri, fie nu are loc formarea chiagului de fibrină, fie este de calitate funcţională foarte proastă. Investigat cu teste de coagulare, acest gen de fibrinogen se comportă nefuncţional (chiag deficient, vizibil macroscopic şi confirmat trombelastografic, teste de coagulare foarte alungite, timpul de trombină lung, timp de reptilază infinit etc.), dar cercetat cu metode fizico-chimice şi imunobiologice poate fi pus cu uşurinţă în evidenţă şi dozat, fiind găsit normal. S-a hotărât ca aceste tipuri de fibrinogen cu molecula anormală să fie denumite cu numele localităţii unde anomalia a fost identificată prima oară (similar cu unele din Hb patologice).

Sub aspect clinic bolnavii cu disfibrinogenemie se comportă ca nişte afibrinogenemici cu formă uşoară; terapeutica lor este de asemenea identică.

S-au descris şi disfibrinogenemii câştigate, apărute în cadrul bolilor de colagen sau în cazuri de grave insuficienţe hepatice.

❷ Hipoprotrombinemia

Este un sindrom hemoragic ce are la bază deficienţa de sinteză a F.II şi se caracterizează clinic prin hemoragii grave. La început aceste termen a fost utilizat pentru a desemna orice diateză hemoragică, în care timpul Quick era alungit. Ulterior s-a constatat că acest test este o rezultantă a acţiunii a patru factori (II, V, VII şi X); această identificare a dus la dezmembrarea sindroamelor hemoragice cu TQ prelungit şi termenul de hipoprotrombinemie a fost abandonat ca nume generic, el rămânând să indice numai deficitul de F. Ii.

Deficitul de F. II poate fi constituţional (congenital) sau câştigat. Deosebirea dintre ele este foarte importantă din punct de vedere

Scanned with OKEN Scanner

terapeutic, pentru că numai forma căpătată poate fi corectată cu vitamina K_1.

Manifestările de debut ale bolii pot avea loc la vârste foarte variabile, în funcţie de nivelul F. II în plasma bolnavului (5 – 10 μ/100 ml) şi de traumele la care este supus. De obicei el se produce în primele săptămâni de viaţă şi uneori chiar cu ocazia secţionării cordonului ombilical. Dacă până la 6 – 7 ani debutul nu a avut loc (ceea ce constituie o raritate), schimbarea dentiţiei devine primul episod hemoragic. Apoi suita de accidente sângerânde e variabilă de la caz la caz. La fetiţe, se adaugă un al doilea episod hemoragic obligator, declanşat de instalarea primelor menstre. Restul apariţiei sângerărilor sunt întâmplătoare, condiţionate de diverse maladii, traume, intervenţii chirurgicale etc; ele nu au caracterul reiterativ al sângerărilor de la hemofilici.

Manifestările hemoragice sunt severe; ele sunt similare celor din hemofilie. Aceste manifestări sunt: echimoze întinse, hematurii, epistaxis, gingivoragii, hemoragii intestinale, hematoame profunde şi hemartroze; la femeise mai adaugă menoragii şi metroragii. Toate acestea pot surveni spontan, dar mai ales posttraumatic. Lor li se mai adaugă sângerările severe la extracţiile dentare şi hemoragiile de secţiune, fie accidentale, fie chirurgicale (tonsilectomii, apendicectomii, cure herniene etc).

Aceleaşi manifestări se întâlnesc şi în cazurile de hipoprotrombinemie câştigată, dar evident sunt lipsite de caracter familial. Forma pură – hipoprotrombinemia idiopatică – este excepţional de rară; ea se datoreşte deficitului de vitamina K_1. O altă asociere este cu deficitul de F. VII, V, IX şi X şi se datoreşte insuficienţei hepatice.

Hipoprotrombinemia nu înseamnă absenţa din plasmă a F. II ci numai scăderea nivelului său la cifre cuprinse între 5 şi 10 %.

Tulburarea de bază a bolii congenitale este deficienţa de sinteză a F. II, care are loc în mod normal în microsomii hepatocitelor şi e reglată de o pereche de gene pe cromosomi somatici.

În ceea ce priveşte hipoprotrombinemia căpătată, forma pură e rarisimă; în schimb, cea asociată cu deficienţa altor factori din complexul plasmatic (VII, IX, X) este mult mai frecventă. Ea se datoreşte deficitului de vitamina K_1 şi poate surveni în următoarele situaţii:

- deficienţa aportului de vitamină K1, fie prin carenţă alimentară (scorbut, pelagră, boala hemoragică a nou-născutului), fie prin lipsa sintezei în intestin (sterilizarea florei intestinale prin antibiotice);
- deficienţa resorbţiei de vitamina K_1, datorită fie tranzitului intestinal accelerat (diaree cronică), fie incapacităţii de absorbţie

Scanned with OKEN Scanner

(sprue), fie din lipsa bilei în intestin (obstrucție biliară), fie datorită unui baraj în circulația portă;

➤ deficiența de utilizare a vitaminei K_1, fie prin gravă insuficiență hepatică (ciroză), fie prin administrarea terapeutică de antivitamine K_1 sau de salicilați (aceştia din urmă produc în plus şi trombopenie).

Recent au fost communicate cazuri care se cuprind nosologic în cadrul hipoprotrombinemiei, dar au fost denumite disprotrombinemii. În această tulburare, genele inductoare ale sintezei F.II nu sunt inhibate, ci suferă o mutație a codului secvențial al aminoacizilor lanțurilor polipeptidice constituționale ale moleculei de F. II; efectul este o sinteză de protrombină cantitativ normală, dar cu moleculă nefuncțională. Punerea în evidență a acesteia se poate face numai prin metode imunologice. Din punct de vedere clinic, bolnavii cu disprotrombinemie se comportă la fel cu cei cu hipoprotrombinemie.

❸ Hipoproaccelerinemia

Este un sindrom hemoragic datorat deficienței de F.V, caracterizat clinic prin severe manifestări hemoragice provocate. Desprins din grupul diatezelor hemoragice cu TQ prelungit, acest sindrom a fost individualizat de Owren în 1947, care i-a dat numele de parahemofilie, datorită asemănării tabloului clinic cu cel întâlnit în hemofilie. Debutul bolii este tardiv, în jurul vârstei de 6 – 7 ani (de obicei cu ocazia schimbării dentiției).

Manifestările hemoragice îmbracă un aspect clinic apropiat de cel pe care-l vom vedea la hemofilie: hemoragii externe foarte frecvente (epistaxis, sângerări bucodentare, sângerări ale plăgilor pielii, hematurii, menometroragii, sângerări postoperatorii şi hemoragii interne mai rare (echimoze, hematoame intramusculare). După cum se vede, ele sunt foarte asemănătoare şi cu cele descrise în hipoprotrombinemia congenitală şi se produc în condiții etiologice identice. Ca elemente proprii deficienței de F.V se înscriu trei, şi anume:

➤ extrema raritate a hemartrozelor,

➤ marea frecvență şi severitate a menometroragiilor şi

➤ uneori asocierea de malformații congenitale, ca: sindactilie, epidermoliză buloasă, persisten]a canalului arterial, rinichi dublu, uter.

Tulburarea de bază a formei congenitale este deficiența de sinteză a F.V. La normal această sinteză are loc în ficat şi este indusă de o pereche de gene situate pe o pereche de cromozomi somatici. La bolnavi defectul constă în inhibarea acestor gene, ceea ce are ca efect o sinteză extrem de redusă de F.V (5 %), sub nivelul minimal care asigură hemostaza (20 %); urmarea este o diateză hemoragică destul

Scanned with OKEN Scanner

de severă. Transmiterea genetică autosomal recesivă, ca şi exprimările ei fenotipice par a fi identice cu cele din hipoprotrombinemia congenitală.

Forma căpătată poate fi întâlnită în următoarele situaţii:

➤ la bolnavii operaţi, în săptămâna postoperatorie, având maximum de intensitate în zilele 3 – 5. Se datoreşte pe de o parte pierderii de F. V în cursul sângerării intraoperatorii, iar pe de altă parte consumului de F. V în cursul realizării hemostazei.

➤ La bolnavii iradiaţi (în special la cei ce primesc P32), deoarece sinteza de F.V este frenată de radiaţia ionizantă, care în plus mai măreşte şi consumul F.V în circulaţie. Dintre toţi factorii plasmatici ai coagulării F. V este cel mai sensibil la această agresiune.

➤ La bolnavii cu formă hemoragică de scarlatină.

➤ În asociere cu deficienţa de F. II o întâlnim în bolile parenchimului hepatic, leucemii acute, stadiul terminal al carcinoamelor, anemii nutriţionale severe, sprue.

➤ În asociere cu deficienţa de F.VIII o întâlnim în stadiile acute ale C.I.D. şi în sindromul fibrinolitic acut.

❹ Hipoproconvertinemia

Este un sindrom hemoragic datorat deficienţei de sinteză a F.VII, caracterizat clinic prin grave hemoragii provocate. Există o formă congenitală şi una căpătată. Primul caz a fost descris şi studiat de Alexander în 1951, de la care a căpătat şi denumirea de "parahemofilie Alexander".

Boala are un debut foarte precoce. El are loc chiar la naştere, manifestându-se fie prin hemoragii ombilicale (mai des), fie prin hemoragii meningeale (mai rar). Ambele forme sunt deosebit de severe cu urmări deseori letale.

În cursul vieţii bolnavului manifestările hemoragice pot surveni atât spontan (mai rar), cât şi provocat (mai des). Formele externe (epistaxis, hemoragii bucale, hemoragii tegumentare prin plăgi, hemoragii digestive, menometroragii) sunt cele mai frecvente; ele apar în condiţiile etiologice pe care le-am întâlnit la deficienţa de F. V. De menţionat că menometroragiile sunt uneori atât de grave, încât impun practicarea unei histerectomii terapeutice în extremis. În ce priveşte hemoragiile interne, ele sunt mai rare: echimoze, hematoame şi hemartroze. Ultimele, chiar dacă sunt cu mult mai rare ca cele din hemofilie, sunt la fel de grave şi duc la sechele invalidante.

Apariţia sângerărilor este rareori spontană; de obicei este posttraumatică şi severitatea lor e în raport direct cu gravitatea

Scanned with OKEN Scanner

traumatismului. Intervenţiile chirurgicale declanşează la aceşti bolnavi (ca la hemofilici) hemoragii deosebit de grave, care le pun viaţa în pericol. Tulburarea de bază a bolii este deficienţa de sinteză a F.VII, care la normal se efectuează de hepatocite, fiind reglată de o pereche de gene de pe cromozomi somatici. La bolnavi, inhibarea acestor gene (a uneia sau a ambelor) are ca efect o sinteză insuficientă de F.VII, sub nivelul cerut de hemostază (25 %), ceea ce dă naştere diatezei hemoragice. Transmiterea genetică autosomal recesivă şi exprimările ei fenotipice sunt asemănătoare cu cele de la deficienţa de F.V.

Forma căpătată asociată cu deficienţe ale altor factori plasmatici ai coagulării se întâlneşte în aceleaşi circumstanţe etiopatogenice, care apar la deficienţa de F. II.

❺ Hemofiliile

Sunt boli hemoragice constituţionale, care au la bază un defect de coagulare plasmatică comun (lipsa unei globuline antihemofilitice), se caracterizează printr-o simptomatologie clinică asemănătoare şi au o transmitere genetică identică (recesivă legată de sex).

Delimitarea lor în A şi B nu se poate efectua decât prin investigaţie de laborator; hemofilia A este datorată deficienţei de F.VIII (F. antihemofilic "A"), iar hemofilia B deficienţei de F.IX (F. antihemofilic "B", F. Christmas, PTC). Hemofilia este o afecţiune a cărei existenţă se cunoaşte de peste trei milenii.

Există două tipuri de hemofilii: hemofilia A a autorilor de limbi romanice, pe care anglo – saxonii o numesc simplu hemofilie; ea e cauzată de deficienţa de F.VIII; şi hemofilia B, pe care anglo-saxonii o numesc boala Christmas sau deficienţa de PTC; ea e cauzată de deficitul de F.IX. Având extrem de multe similitudini şi foarte puţine deosebiri vor fi prezentate împreună, cuprinzându-le sub conceptul generic de hemofilie.

Debutul bolii are loc cam la finele primului an de viaţă, odată cu momentul mersului, şi e produs de traumatismele inerente încercărilor de locomoţie. Trebuie menţionat că manifestările hemoragice ale hemofilicului nu apar niciodată la naştere (la secţionarea cordonului).

Tendinţa hemoragică se menţine pe tot parcursul vieţii. Evoluţia are loc în pusee hemoragice separate de perioade de viaţă normală; frecvenţa puseelor e variabilă de la caz la caz; ea scade pe măsură ce bolnavul înaintează în vârstă. Această evoluţie discontinuă, pe un fond de deficienţă constituţională invariabilă, pare la prima vedere paradoxală; ea îşi are explicaţia sa.

Scanned with OKEN Scanner

În cursul unui an de viaţă organismul uman este supus la o serie de variaţii ale factorilor interni (hormoni, vitamine, factori emoţionali, stresuri etc) şi la influenţe ale factorilor externi (climă, alimentaţie, efort, alergie, agresiuni etc). La individul normal toate acestea nu au răsunet clinic asupra hemostazei, dar la hemofilici aceasta cedează la variaţiile cele mai modeste, declanşând puseul hemoragic al bolnavului. Limitele homeostaziei hemostatice sunt cu atât mai mici cu cât nivelul de F.VIII, respectiv IX, al bolnavului este mai redus. Rărirea accidentelor hemoragice cu vârsta se explică prin faptul că bolnavul a învăţat din propria experienţă cum să evite traumele declanşatoare de sângerări.

Puseurile hemoragice pot fi declanşate de o traumă minoră, de o intervenţie chirurgicală anodină, de o injecţie i.m. ori s.c., sau pot apărea aşa zis spontan (în realitate cauzate de microtraume insesizabile). Pentru acelaşi bolnav gradul de severitate biologic al bolii rămâne nemodificat pe tot parcursul bolii; manifestările clinice pot fi însă variabile, dat fiind că ele sunt condiţionate de pleiada de factori înfăţişaţi mai înainte. Sângerările pot îmbrăca diferite aspecte clinice şi avea felurite localizări; ele nu au toate aceeaşi incidenţă, existând atingeri preferenţiale caracteristice bolii. Clasificarea lor cuprinde două mari grupe:

➤ sângerări externe: variate ca localizare, reduse ca incidenţă, nu prezintă gravitate mare. În ordinea descrescătoare a frecvenţei întâlnim: sângerarea dentară, epistaxisul, hematuria, sângerarea digestivă, sângerarea din limbă prin muşcături, gingivoragia, sângerări ale pielii şi ale buzelor. Sângerările deschise sunt puţin primejdioase şi uşor de stăpânit, deşi aspectul lor pare alarmant. Apar după o oarecare perioadă de latenţă de câteva ore de la traumatismul cauzal; explicaţia ţine de două cauze: mecansimul vasculoplachetar, care realizează o hemostază temporară precoce, şi calea extrinsecă a mecanismului plasmatic, care la hemofilic este normală.

➤ Sângerări interne: sunt mult mai frecvente şi au un indice de gravitate mult mai mare. Pot fi subclasificate în: subcutanate (echimoze şi hematoame superficiale); intramusculare (hematoamele profunde); intra- şi interviscerale (faringe, laringe, mediastin, perete intestinal, periost, mezenter şi SNC); intracavitare (abdomen, pleură, pericard, articulaţii şi spaţiul arahnoidian). Nu toate sunt la fel de frecvente şi de grave. Două dintre ele, care sunt caracteristice bolii au şi cea mai mare frecvenţă: hemartrozele şi hematoamele.

Hemartrozele reprezintă exprimarea clinică cea mai frecventă şi mai redutabilă a heroragiei la un hemofilic (75 %). Apariţia ei are loc între 1 şi 5 ani; când apare după 10 ani e semn de afecţiune atenuată. Restul aparităiilor reprezintă recidive. Factorul declanşant este

Scanned with OKEN Scanner

întotdeauna un traumatism, deseori neobservat. Topografia articulațiilor atinse este, în ordinea descrescătoare a frecvenței, următoarea: genunchi (36 %), gleznă (30 %), cot (23 %), mână (6 %), umăr (3 %) şi şold (2 %). În marea lor majoritate hemartrozele sunt monoarticulare; uneori pot fi biarticulare, dar în acest caz simetria nu este regulă. Recidivele au loc de regulă în acelaşi loc. Fiecare episod hemoragic articular determină local o tulburare, care predispune la recidivă: structurile anatomice sunt slăbite, muşchii se atrofiază şi se fibrozează (mecanica articulară devine deficientă), sinoviala se hipertrofiază şi se hipervascularizează, devenind mai uşor hemoragică (cerc vicios). Aceasta marchează începutul unei afecțiuni cronice; "artropatia hemofilică", care evoluează lent pe toată durata vieții bolnavului, ducându-l la grave sechele (anchiloze).

Hematoamele reprezintă a doua manifestare majoră şi caracteristică a hemofiliei (65 %). Se pot produce oriunde, dând naştere la tulburări variate; distincția importantă între ele o face profunzimea lor, criteriu după care se împart în superficiale şi profunde. Hematoamele superficiale colorează pielea în albastru – vânăt şi sunt uşor de diagnosticat. Nu sunt prea supărătoare, nici primejdioase chiar dacă sunt întinse. Nu interesează organe vitale şi trec fără tratament. Mențiune specială facem pentru câteva, care pot da naştere la accidente: hematomul scalpului, al orbitei, al planşeului bucal şi al gâtului. Hematoamele profunde se formează în profunzimea maselor musculare, unde din cauza învelişurilor fasciale dau loc la indurații masive, dar fără a modifica culoarea tegumentelor (deltoid, biceps, psoas, cvadriceps, triceps şi muşchii abdominali). Aceste hematoame sunt difuze, afectând regiuni foarte întinse. Structurile importante din cortexul muscular: vase şi nervi, suferă prin compresiune leziuni, care pot duce la: contracturi, necroze, gangrene, paralizii (hematomul de psoas drept simulează apendicita acută). Complicația hematoamelor profunde neresorbite este: chistul rezidual, care prezintă pericol de infectare, cancerizare sau ruptă cu fistulizare.

⑥ Deficiența Stuart - Prower

Este un sindrom hemoragic congenital, datorat deficienței de sinteză a F.X al coagulării, caracterizat clinic prin hemoragii provocate, relativ severe. Există o formă congenitală, cu transmisie ereditară autosomală recesivă şi o formă dobândită, secundară.

Debutul este precoce; el marchează 25 % din cazuri la naştere (hemoragie ombilicală). În cursul primului an de viață interesează 50 % din subiecți. Gama manifestărilor clinice, care constituie sindromul

Scanned with OKEN Scanner

hemoragic al acestei deficienţe, este aproape identică cu cea întâlnită la deficienţa de F.VII. Ca particularităţi ale deficienţei Stuart – Prower citäm: frecvenţa net mai mare a hemartrozelor (ale căror urmări sunt însă mai benigne) şi declanşarea strict provocată a hemoragiilor (extracţii dentare mai ales).

Homozigoţii prezintă cu toţii exprimarea clinică completă a bolii. Heterozigoţii se subîmpart în 2 categorii: unii sunt asimptomatici, având deficienţa exprimată numai biologic; alţii prezintă semne clinice uşoare: hemoragii mici, ce survin la vârsta adultă şi numai după traumatisme sau intervenţii chirurgicale.

Defectul bazic al formei congenitale constă în inhibiţia genelor ce induc în hepatocite sinteza de F.X. Ca urmare, la homozigoţi întâlnim un deficit plasmatic de F. X aproape total (0 – 5 %); la heterozigoţii cu semne clinice deficitul este mediu (10 – 30 %) iar la heterozigoţii asimptomatici el este uşor (40 – 60 %). Dat fiind nivelul fiziologic hemostatic al F. X este de 25 %, înţelegem de ce sindromul hemoragic îl fac obligatoriu toţi homozigoţii şi facultativ o parte din heterozigoţi.

Transmiterea genetică se face autosomal recesiv, îmbrăcând aspectele genotipice întâlnite la deficienţa de F. VII, dar cu câteva fenotipii particulare. Gena este incomplet recesivă; ea are o penetraţie mare şi o expresivitate variabilă, ceea ce face ca această deficienţă să prezinte cea mai mare variaţie de fenotipuri. Ambele sexe sunt afectate în mod egal. Incidenţa heterozigoţilor este mult mai mare decât cea a homozigoţilor.

Forma căpătată asociată se întâlneşte în aceleaşi circumstanţe etiopatogenice pe care le-am văzut la deficienţa de F. II.

❼ Deficienţa Rosenthal

Este un sindrom hemoragic congenital, cu transmitere autosomal dominantă, datorat deficienţei de sinteză a F.XI (PTA-plasma tromboplastin-antecedent)) şi caracterizat clinic prin manifestări hemofilioide. De altfel, autorii de limbi romanice au denumit multă vreme această afecţiune "hemofilia C". Boala a fost descrisă în 1953 de Rosenthal.

Distingem, în cadrul acestei afecţiuni o deficienţă majoră (care afectează pe homozigoţi) şi una minoră (întâlnită la heterozigoţi).

Deficienţa majoră se prezintă cu manifestări clinice asemănătoare unei hemofilii medii/severe, dar fără urmările invalidante ale hematoamelor şi hemartrozelor (care de altfel sunt foarte rare). Manifestările hemoragice sunt excepţional spontane; de regulă un traumatism sau o intervenţie chirurgicală (mai des extracţii dentare) le

Scanned with OKEN Scanner

declanşează. Epistaxisul, hematuria, meno şi metroragiile şi hemoragia retiniană sunt cel mai des întâlnite. Hemartrozele sunt cu totul excepţionale iar hematoamele foarte rare. În deficienţa majoră nivelul plasmatic al F. IX este între 1 şi 10 %.

Deficienţa minoră prezintă manifestările clinice similare unei hemofilii la limita dintre medie şi uşoară.

❽ Deficienţa Hageman

Este o tulburare congenitală, transmisă autosomal recesiv, care se datoreşte deficienţei de F.XII şi este lipsită de expresie clinică. A fost iniţial înglobată într-o tulburare comună, denumită sindromul hemofiloid, care la rându-i s-a detaşat din contextul hemofiliei. În 1954 a fost întrevăzută ca entitate nosologică şi i s-a dat numele pacientului la care a fost studiată şi descrisă. I se mai spune şi deficienţa factorului de contact. Nu se poate vorbi de o boală în sensul clinic al cuvântului, deoarece 97 % din purtătorii acestei tulburări nu sângerează; mai mult chiar, mulţi au suportat intervenţii chirurgicale mici şi medii fără să manifeste tendinţe hemoragice.

Defectul bazic al tulburării constă în inhibiţia genei, care induce sinteza de F.XII şi care se află situată pe cromozomi somatici. Ca urmare, sinteza de F. XII este deficientă, ceea ce se traduce biologic prin perturbarea anumitor teste de laborator, dar rămâne asimptomatică sub aspectul exprimării clinice.

Acest paradox, aparent inexplicabil, se pare că are totuşi o explicaţie: importanţa fiziologică a F. XII este mult mai marcată în coagularea *in vitro* decât în cea *in vivo*, în care poate fi satisfăcător suplinit de F.XI. (Acesta pentru activare *in vivo* are nevoie de colagen şi doar de urme de F.XII; pentru cea *in vitro* îi sunt necesare cantităţi mult mai mari de F.XII, colagenul lipsindu-i).

Transmiterea genetică se face autosomal recesiv, genele având o penetraţie mică, ceea ce explică lipsa de expresie clinică a acestei deficienţe. Este întâlnită în mod egal la bărbaţi şi femei şi e lipsită de caracter familial. În două cazuri cu sindrom hemoragic a fost întâlnită consanguinitatea părinţilor.

❾ Deficienţa de F.S.F.

Este o afecţiune congenitală sau căpătată, care se datoreşte deficienţei de F.XIII. Forma congenitală prezintă: manifestări hemoragice variate, vindecare anormală a plăgilor, tendinţă la avorturi spontane; modul său de transmitere este autosomal recesiv.

Scanned with OKEN Scanner

Forma căpătată a fost întâlnită la pacienţi suferind de mielom, intoxicaţie cu Pb, anemie pernicioasă, agammaglobulinemie, leucemie, policitemia vera, boli hepatice, afecţiuni renale, C.I.D.

Debutul afecţiunii este marcat de primul accident hemoragic din viaţa bolnavului, care are loc foarte precoce, cu ocazia căderii cordonului ombilical (hemoragia e atât de gravă încât obligă la sutură chirurgicală şi transfuzie!). Cu ocazia mersului apar echimoze, hematoame şi hemoragii din plăgi ale pielii, dar nu hemartroze. Hemoragiile intestinale sunt relative; cele meningeale frecvente şi de multe ori cauze de exitus. La fete menstrele sunt normale. În schimb sarcina nu e dusă la termen şi fătul nu e viabil. Important de reţinut este faptul că accidentele hemoragice sunt întotdeauna provocate şi apar tardiv (12 – 36 ore) de la traumatismul cauzal. Plăgile operatorii sângerează secndar, se vindecă greu şi fac cicatrice vicioase (lipsa F.XIII din fibroblaşti împiedică producţia normală de colagen).

Deficienţa de bază a bolii este lipsa de F.XIII, datorită inhibării genelor care o induc. Acestea sunt aşezate pe cromozomi somatici, iar transmiterea are caracter autosomal recesiv. Ambele sexe sunt afectate în mod egal. Se pare că exprimarea clinică a bolii apare atunci când nivelul plasmatic al F.XIII coboară sub 5 %.

Coagulopatii dobândite

Sunt mult mai frecvente decât coagulopatiile înnăscute şi se caracterizează printr-un deficit multiplu al factorilor coagulării. Cauzele principale ale coagulopatiilor dobândite sunt:

- deficitul de vitamina K (de aport: antibioterapia orală sau nutriţia parenterală de durată;
- de rezorbţie: icter obstructiv, pancreatită cronică, rezecţii intestinale, sprue; de utilizare: hepatită acută virală sau toxică, ciroză hepatică etc.);
- afecţiuni hepatice: alături de factorii coagulării dependenţi de vitamina K (II, VII, IX, X) se constată deficitul F V, fibrinogenului, F XIII, plasminogenului, α_1 – antiplasminei, AT – III, Proteinei C şi plachetelor (prin sechestraţie splenică crescută, coagulare intravasculară diseminată, toxicitate directă asupra trombocitelor, agresiune imunologică);
- transfuziile masive (în interval de câteva ore) de sânge conservat;
- substanţe circulante cu acţiune anticoagulantă (inhibitorii spontani şi inhibitorii lupus – like);
- coagularea intravasculară diseminată; fibrinoliza primară.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul fibrinolitic

Sindrom hemoragic cauzat de o activitate fibrinolitică excesivă, putând apărea într-o mare varietate de stări clinice. Înglobat inițial în contextul diatezelor hemoragice plasmatice, el a fost individualizat de Sherry (1959) ca o entitate nosologică distinctă.

S-a menționat că funcționarea normală a mecanismului fibrinolizei este asigurată de echilibrul dinamic dintre activatori şi inhibitori. Ori de câte ori predomină activatorii, dezechilibrul apărut se manifestă clinic ca sindrom fibrinolitic; cu cât decalajul e mai mare cu atât este mai severă exprimarea clinică.

Fibrinoliza poate apărea ca o tulburare în sine (primară) sau ca urmare a unei coagulări intravasculare diseminate (secundară). Fibrinoliza primară poate fi cauzată de creşterea activatorilor plasminogenului (spontană) sau introducerea în circulație de activatori pentru lizarea anumitor trombuşi (terapeutică). În toate cazurilor urmarea este eliberarea de plasmină, care prin acțiunea sa litică asupra fibrinogenului, F.V, F.VIII şi fibrinei dă naştere sindromului hemoragic.

Fibrinoliza primară este extrem de rară; cea secundară mult mai frecventă (vezi CID).

STĂRILE DE HIPERCOAGULABILITATE

Sunt stări clinice care apar asociate unor alte afecțiuni şi implică riscul fenomenelor tromboembolice inclusiv tromboze venoase profunde, embolii pulmonare şi ocazional, tromboze arteriale.

Starea de hipercoagulabilitate se întâlneşte într-o serie de afecțiuni, enumerate în tabel nr.VII şi se datorează deficitului înnăscut sau dobândit al proteinelor plasmatice cu rol anticoagulant (AT – III, plasminogenul, Proteina C, Proteina S, activatorii plasminogenului). Transmiterea este autosomal dominantă, dar penetranța este variabilă, astfel încât de multe ori simptomatologia apare în decada a III –a sau a IV – a de viață. Taboul clinic este al tromboembolismului recidivant, eventual pe fondul afecțiunii asociate.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 5

ELEMENTE DE FIZIOPATOLOGIE CARDIO-VASCULARĂ

În cadrul acestui capitol, vom aborda numai câteva aspecte din patologia cardio-vasculară şi anume:

- fiziopatologia homeostaziei tensionale,
- fiziopatologia cardiopatiei ischemice şi
- fiziopatologia insuficienței cardiace.

FIZIOPATOLOGIA HOMEOSTAZIEI TENSIONALE

Deoarece cordul pompează sângele pulsatil, presiunea arterială fluctuează între un nivel sistolic de 120 mm Hg şi un nivel diastolic de 80 mm Hg (Fig.43). Presiunea din aortă este cea mai mare, ea scăzând progresiv aproape de 0, la vărsarea venelor cave în atriul drept. Deşi în arterele pulmonare, nivelul presional este mult mai scăzut, debitul sanguin pulmonar în fiecare minut este egal cu cel din circulația sistemică.

Prin tensiune arterială (T.A.) se înțelege, din punct de vedere hemodinamic, *forța exercitată de masa sanguină pe unitatea de suprafață vasculară.* T.A. este condiționată de patru factori primordiali care sunt supuşi unui control nervos şi umoral permanent.

❶ Debitul cardiac (volumul bătaie înmulțit cu frecvența cardiacă) influențează T.A. sistolică.

❷ Rezistența periferică: arterele mici şi mijlocii sunt dotate cu musculatură netedă al căror tonus este controlat nervos şi umoral.

❸ Elasticitatea vaselor mari denumită "impedanță aortică" (proprietățile vâsco-elastice ale cârjei aortice) care scade cu vârsta şi crează rezistență la golire (HTA sistolică întâlnită la vârstnici).

❹ Vâscozitatea sângelui este un factor secundar, întâlnit în poliglobulii, care facilitează mărirea tensiunii arteriale şi apariția hipertensiunii arteriale diastolice.

Valorile normale ale tensiunii arteriale sunt 140-160 mm Hg pentru componenta sistolică şi de 80-95 mm Hg pentru cea diastolică. HTA este considerată peste 160 mm Hg (valoarea sistolică) şi peste 95 mm Hg (valoarea diastolică). Tensiunile arteriale cuprinse între valorile normale şi cele patologice se numesc "hipertensiune la limită" sau "borderline hipertension".

Scanned with OKEN Scanner

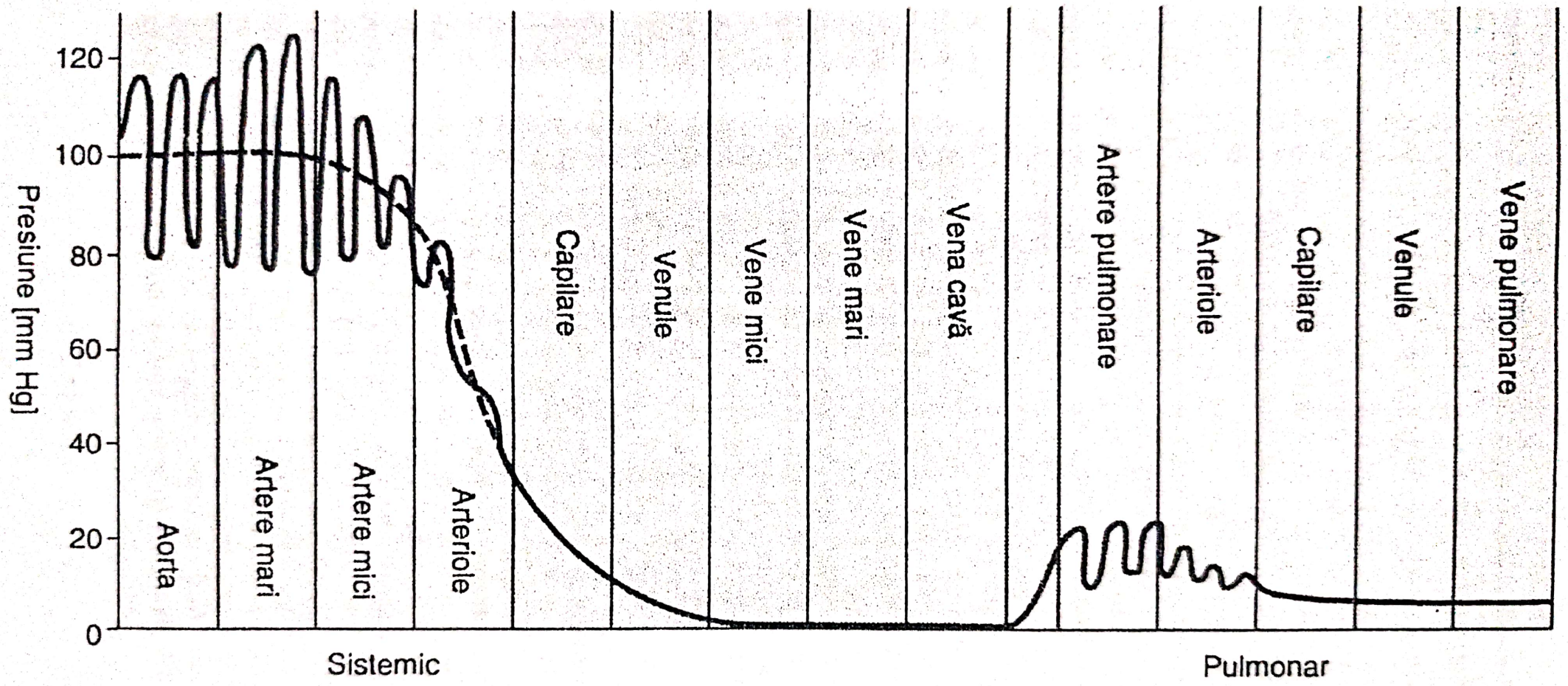


Fig.43: Presiunile sanguine în diferite porţiuni ale sistemului circulator
(după Guyton A.C.:*Fiziologie* ediția a 5-a, 1997, pg.106)

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

HTA este una din cele mai răspândite boli cardiovasculare. Prezența bolii oscilează între 5 şi 7 % în țările slab dezvoltate şi 10 – 20 % în țările industrializate. De cele mai multe ori aceasta este descoperită întâmplător sau la unele examinări active de depistare, la examinări periodice, la examinări pentru angajare etc.

Se consideră că limitele între normal şi patologic stabilite de către OMS sunt prea mari şi că în realitate valorile cuprinse între 140 şi 160 mm Hg dublează riscul de-a face cardiopatie hipertensivă, față de valorile sub 140 – 90. De aceea, tot mai mult se propune ca valori limită "hipertensive" 140 şi 90 mm Hg. Se apreciază că 50 % din hipertensivi nu ştiu că au valori crescute ale TA, boala fiind asimptomatică şi că jumătate din bolnavii tratați, datorită lipsei de simptome nu-şi iau boala în serios şi nu respectă recomandările medicale.

HTA, apare de regulă, după vârsta de 30 de ani, frecvența ei creşte în general cu vârsta, este asemănătoare la cele două sexe între 40 şi 60 de ani şi devine mai frecventă la femei la 60 de ani. Din aceste motive, aprecierea valorilor presiunii arteriale ca normale sau patologice se face în funcție de numeroşi parametri: vârsta, sexul, constituția.

Prin frecvența mare, prin manifestările şi prin complicațiile pe care le produce, HTA reprezintă o cauză importantă de morbiditate şi de invaliditate a populației adulte.

HTA reprezintă totodată un factor de risc pentru diferite boli: numeroase studii au arătat că ea participă în mare măsură la producerea aterosclerozei coronariene, insuficienței cardiace, accidentelor vasculare cerebrale, insuficienței renale.

HTA este o cauză importantă de deces. Peste 50 % din infarctele miocardice şi peste 75 % din accidentele vasculare cerebrale au la bază HTA.

Deşi HTA este o boală de mult cunoscută şi deşi frecvența ei este mare în populație, în marea majoritate a cazurilor, nu i se cunoaşte etiologia. Sunt cunoscuți însă numeroşi factori care participă interindividual şi în măsură variabilă la patogenia HTA: diametrul şi elasticitatea vaselor, reologia sângelui, contractilitatea miocardului, vârsta, sexul, rasa, obezitatea, aportul în exces de sare, dereglări ale sistemelor hormonale, hormoni tisulari cu funcție auto- şi paracrină, substanțe endoteliale, factori de creştere etc. Numai într-o mică parte a cazurilor, etiologia este binecunoscută (Tabel VI). Aceste hipertensiuni poartă numele de hipertensiuni secundare, spre deosebire de hipertensiunea fără cauză cunoscută, care poartă numele de hipertensiunea esențială (primară sau idiopatică). Marea majoritate a

Scanned with OKEN Scanner

hipertensiunilor aparţin hipertensiunii esenţiale. Factorii în prezenţa cărora frecvenţa HTA este mai mare poartă numele de factori de risc.

Tabel nr.VI: Clasificarea etiologică a hipertensiunii secundare

Forme de hipertensiune	**Cauze**
A. Hipertensiune primară	Incomplet cunoscute (80-90 %)
B. Hipertensiune secundară	Secundară altei afecţiuni (10-20 %)
1. Renală: **- renoparenchimatoasă**	Glomerulonefrita acută, insuficienţa renală acută, obstrucţia acută a tractului urinar, transplantul renal, rinichiul polichistic, tumorile renale, nefropatia diabetică şi gravidică, pielonefritele.
- renovasculară (boala arterei renale)	Leziuni intrinseci (aterosclerotice, displazia fibromusculară, anevrism, embolie, trombi, arteritele, angiom, traumatice, ligaturi chirurgicale) Leziuni extrinseci (feocromocitom, tumori, hematom, perirenal sau subcapilar, fibroză retroperitoneală, disecţie de arteră renală sau aortă)
2. HTA endocrină	Feocromocitom, aldosteronismul primar, sindrom Cushing, prin steroizi exogeni, hipertiroidism, hiperparatiroidism, acromegalii
3. HTA cardiovasculară	Coarctaţia de aortă, sindromul hiperkinetic, blocul atrio-ventricular complet.
4. HTA neurogenă	Tumori cerebrale, leziuni cerebrale severe, sindromul Guillain-Barre, atrofii cerebrale (talamice), insuficienţa sistemului nervos autonom cu hipotensiune ortostatică şi hipertensiune în clinostatism
5. Alte forme	Stressul acut, creşterea volumului intravascular (prin terapia cu eritropoietină, policitemia primară), după administrare de agenţi chimici (inhibitori de monoaminoxidază, anestezice, intoxicaţii cu metale grele, substanţe utilizate în diagnostic: (pentagastrina), agenţi terapeutici: ciclosporine digitalice).

Scanned with OKEN Scanner

Factorii de risc principali ai HTA esenţiale, discutaţi în literatura de specialitate sunt ereditatea, conţinutul de sodiu din alimentaţie, stările de încordare nervoasă, inclusiv tipul de comportament, vârsta, sexul, supragreutatea, fumatul şi consumul de alcool.

❶ **Ereditatea**. Rolul jucat de factorul ereditar în relaţia cu alţi factori în geneza hipertensiunii arteriale esenţiale, este şi în prezent încă mult discutat. Studii pe familii, mai ales pe gemeni, au încercat să dea un răspuns problemei. În general, contribuţia factorului genetic, a fost apreciată între 60 % la gemeni şi 30 % în studiile pe familii de hipertensivi. Faptul că se obţin date mai concludente între valorile presiunii arteriale ale părinţilor (pacienţilor) cu ale copiilor naturali decât cu ale copiilor adoptivi pledează în favoarea intervenţiei unui factor genetic mai mult decât a unor factori din mediul extern.

În familiile cu ambii părinţi hipertensivi, hipertensiunea arterială apare cu 10 ani mai devreme decât în familiile cu un singur părinte afectat şi cu 20 de ani mai devreme decât în familiile neafectate.

Dintre factorii endogeni ereditari cu posibil rol în geneza hipertensiunii arteriale esenţiale sunt de subliniat:

➤ grupa sanguină: în general, hipertensiunea arterială este mai frecventă la grupele 0, A şi B şi mai rară la grupul AB;

➤ un deficit genetic funcţional renal, în sensul că rinichiul este incapabil să excrete în mod suficient Na^+; aceste deficit determină creşterea aşa – numitului "al treilea factor", factor circulator inhibitor al transportului Na prin membranele celulare (inhibitor al Na^+ - K^+ - ATP-azei). Factorul inhibitor de transport a fost găsit crescut la hipertensivi. Prin acumularea de Na şi Ca intracelular, în celulele musculare netede, creşte tonusul şi excitabilitatea acestor celule.

➤ unele cercetări sugerează prezenţa unui anumit tip de HTA la bolnavii hipertensivi la care boala are o evoluţie malignă;

➤ date relativ recente, demonstrează că există persoane sensibile la ingestia, respectiv restricţia de sodiu din alimentaţie, ce influenţează valorile presiunii arteriale. În aceste condiţii este de presupus că s-ar moşteni o sensibilitate la sodiu a celulelor musculare netede din peretele vascular. Datele semnalate par să se coreleze cu cele privind inhibitorul transportului de sodiu transmembranar.

❷ **Vârsta**. Valorile TA au o creştere de-a lungul vieţii cu rate diferite de variaţie: o primă creştere rapidă se constată la trecerea de la nou – născut la valorile mai mari ale copilului şi adolescentului. Creşterea fiziologică a valorilor tinde să fie minimă între 20 şi 45 ani atât la bărbaţi cât şi la femei, pentru ca între anii 60 şi 70 să se constate o creştere anuală cu 0,5 – 1 mm Hg a PA sistolice.

Scanned with OKEN Scanner

❸ **Sexul**. În general HTA esenţială este mai frecventă la bărbaţi în populaţia sub 40 de ani, devine egal răspândită între cele două sexe între 40 şi 60 de ani şi apare mai des la femei după vârsta de 60 de ani. În fapt, femeile prezintă creşteri ale TA mult mai mici decât ale bărbaţilor în decadele 3 – 4 de viaţă pentru ca apoi aceste creşteri să devină mai mari şi mai frecvente decât ale bărbaţilor.

La toate vârstele şi în toate populaţiile, HTA esenţială la femei evoluează mai lent şi mai uşor de controlat decât la bărbaţi. În ţara noastră, studii epidemiologice prospective au demonstrat că în mediu rural, spre deosebire de cel urban, HTA este mai frecventă la femei decât la bărbaţi.

❹ **Rasa.** Creşterea valorilor TA prezintă unele varietăţi cu rasa şi aria geografică. Populaţia neagră urbană din SUA are o rată a prevalenţei HTA de două ori mai mare decât populaţia albă din aceeaşi zonă, iar riscul complicaţiilor cardiovasculare secundare HTA este de 4 ori mai mare la această populaţie neagră faţă de semenii lor albi. Incidenţa şi prevalenţa HTA pare mult redusă faţă de populaţia albă de tip caucazian, la populaţiile din subcontinentul indian.

Condiţiile social – economice şi de mediu înconjurător sunt strict legate de factorul de risc reprezentat de rasă, pentru că subiecţii din acelaşi grup rasial transmutaţi la alt nivel de trai socio – economic avansat prezintă incidenţa HTA caracteristică populaţiei în care s-au inserat sau chiar mai mare prin asocierea unor factori multipli de risc.

Asociaţii morbide. HTA este de 2 –3 ori mai frecventă la persoane cu diabet zaharat, supragreutate (obezitate), ateroscleroză şi diateză urică decât la persoanele fără aceste boli. Deşi este greu de diferenţiat cât aparţine mediului ambiant şi cât factorilor endogeni, prezenţa acestor boli asociate, la persoane sau în antecedentele eredocolaterale, constituie unul dintre factorii de risc ai HTA.

Dintre factorii de mediu implicaţi în etiologia HTA esenţiale, amintim:

❶ **Aportul alimentar de sare**.

Ingestia unor cantităţi mari de sare este considerată ca un factor de risc important pentru apariţia HTA; pentru apariţia HTA esenţiale este necesară însă şi prezenţa unei susceptibilităţi genetice pentru hipertensiune. Persoanele care nu sunt susceptibile la hipertensiune nu prezintă valori tensionale crescute chiar şi atunci când se administrează cantităţi mari de sodiu, timp îndelungat. Studiile epidemiologice au arătat rolul important al sodiului ca factor de risc.

Se defineşte drept consum crescut de sare, consumul a peste 10 g/zi, iar cel scăzut sub 4 g/zi. Un argument al rolului ingestiei crescute de sodiu în producerea HTA este şi faptul că restricţia de sare

Scanned with OKEN Scanner

la bolnavii hipertensivi duce la scăderea valorilor TA. Această sensibilitate la restricţia de sare este mai evidentă la tineri decât la vârstnici. De aici concluzia că regimul hiposodat are indicaţii profilactice /terapeutice mai ales la persoanele tinere. Modalităţile prin care ingestia crescută de sare intervine în producerea HTA esenţială sunt prezentate în capitolul de patogenie. Faptul că numai un procent redus de hipertensivi (în jur de 20 %) reacţionează semnificativ cu scăderea, respectiv creşterea TA la reducerea, respectiv sporirea aportului de sare, face să se presupună existenţa la aceştia a unei "sensibilităţi" la sare. În ce priveşte datele referitoare la un eventual rol al ionilor de potasiu, calciu şi magneziu în etiologia HTA, ele sunt considerate ca insuficiente, atât pentru a susţine un atare rol, cât şi pentru recomandări de ordin preventiv şi terapeutic.

❷ **Excesul alimentar**. În general, studiile populaţionale arată o relaţie între nivelul presiunii arteriale şi greutatea corporală. Excesul alimentar, obezitatea se însoţesc frecvent de HTA, iar scăderea în greutate este urmată de scăderea valorilor tensiunii arteriale. Relaţia supragreutate – HTA este complexă. Nu toţi supraponderalii, obezii devin hipertensivi. Relaţia supragreutate – HTA este numai în parte cauzală, secundară. Există numeroase cercetări care arată că, între excesul alimentar, obezitate şi HTA, există interrelaţii complexe care interesează verigile nervoase centrale de reglare vasculo – metabolică.

❸ Observaţii din numeroase ţări arată că există o corelaţie inversă între **duritate apei potabile** şi morbiditatea prin HTA. Au fost aduse de asemenea argumente pentru relaţia dintre HTA şi conţinutul în anumite oligoelemente din apă şi sol. În zonele cu rocă veche (precambriană) HTA este mai frecventă decât în zonele cu rocă mai tânără. Excesul de cadmiu şi/sau plumb în apă, precum şi creşterea raportului Cd/Zn în rinichi ar favoriza apariţia HTA.

❹ **Consumul de alcool**. Consumatorii de peste 60 ml etanol/zi au, în general, valori tensionale mai mari şi o incidenţă crescută a HTA, decât cei cu consum mai mic de alcool. Studii efectuate pe alcoolici dependenţi au arătat că circa 50 % au valori tensionale crescute, care se normalizează după dezalcoolizare. Creşterea tensiunii arteriale este datorită în mare măsură, factorilor asociaţi, psihoemoţionali, vârstă, fumat, consum de cafea, etc. Efectul cal mai intens îl are berea, urmată de vin şi de băuturile tari. Hipertensiunea indusă de alcool este repede reversibilă după abstinenţa de alcool.

❺ **Tutunul** produce prin nicotină o creştere de scurtă durată a TA, dar nu există dovezi sigure că ar fi o cauză a HTA. Nicotina are importanţă însă în ce priveşte apariţia de complicaţii la hipertensivi. Ea intervine în metabolismul adrenalinei – noradrenalinei, crescând

Scanned with OKEN Scanner

eliberarea de noradrenalină şi este cunoscut că hipertensivii fumători necesită doze mai mari de propranolol pentru scăderea TA. Numeroase studii au arătat că hipertensivii fumători au un risc mai mare de apariţie a unei hipertensiuni maligne şi de hemoragii subarahnoidiene şi că au o mortalitate mai crescută în comparaţie cu hipertensivii nefumători. Renunţarea la fumat nu duce la foştii fumători la reducerea TA, dar le scade în mare măsură riscul cardiovascular. Menţinerra HTA la cei ce-au renunţat la fumat pare a fi datorată creşterii în greutate a acestor persoane.

⑥ **Factorii psihoprofesionali**. HTA este mai frecventă la categoriile profesionale caracterizate prin sedentarism şi muncă predominant intelectuală decât la categoriile profesionale fizic active. Diferenţele de frecvenţă sunt determinate, în mare parte de alimentaţie, predispoziţie ereditară şi de factori psihologici (stress, mod de viaţă). Rolul conflictelor psihice, al stress – ului în geneza HTA în afara predispoziţiei ereditare este încă controversat, nu însă şi rolul acestora în determinarea puseurilor de hipertensiune şi a complicaţiilor bolii.

PATOGENIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENŢIALE

În HTA, problemele fiziopatologice sunt strâns legate de cele ale hemodinamicii. Din punct de vedere hemodinamic, se ştie că presiunea arterială (PA) este determinată, pe de o parte de debitul cardiac (DC) şi, pe de altă parte, de rezistenţa totală periferică (RTP) (suma rezistenţelor, la nivelul arterelor, la fluxul sanguin arterial);

$$PA = DC \times RTP.$$

HTA poate rezulta din creşterea debitului cardiac (hipertensiune de tip sistolic, de debit, de volum), din creşterea rezistenţei totale periferice (hipertensiune de tip diastolic, de rezistenţă) sau prin creşterea atât de DC cât şi a RTP. În formula PA = DC x RTP, PA se referă la presiunea arterială medie care poate fi determinată din formula:

$$PA\ (medie) = Pd + \frac{Ps - Pd}{3}$$

în care Ps = presinea sistolică şi Pd = presiunea diastolică.

Principalii parametri hemodinamici, DC şi RTP, sunt şi ei, sub influenţa a numeroşi alţi factori. Debitul cardiac este influenţat de performanţa ventriculului stâng (de întinderea fibrei miocardice, de presiunea telediastolică, de întoarcerea venoasă, de forţa de contracţie, de raportul dp/dT) şi de frecvenţa bătăilor cordului (factor nervos vegetativ, endocrin); rezistenţa totală periferică este influenţată de

Scanned with OKEN Scanner

tonusul sistemului simpatic, de nivelul şi calitatea substanţelor vasoactive (vasoconstrictoare, vasodilatatoare) circulante, etc.

Reglarea reflexă a TA. Reglarea TA se face prin mai multe mecanisme de control corelate, fiecare îndeplinind funcţii specifice. În funcţie de modalitatea de a intra în acţiune sunt descrise două sisteme de control: sistemul cu acţiune rapidă şi sistemul cu acţiune prelungită. Sistemul de reglare cu acţiune rapidă acţionează prin intermediul sistemului nervos şi hormonal. *Receptorii din peretele arterial* (baroreceptori localizaţi în peretele majorităţii arterelor mari din regiunea toracică şi a gâtului, îndeosebi în sinusul carotidian şi arcul aortei) detectează modificările TA pe care le transmit sistemului nervos central care reacţionează în câteva secunde prin creşterea sau scăderea frecvenţei cardiace, respectiv vasoconstricţia sau vasodilatarea arteriolelor şi venulelor din periferie.

Mecanismul hormonal de control cu acţiune rapidă se bazează în principal pe *aldosteron* şi intervine de la câteva minute la câteva ore. Deşi reglarea nervoasă cu acţiune rapidă este efectivă şi corectează rapid anomaliile TA, îşi pierde capacitatea de control în câteva ore (maximum zile), deoarece baroreceptorii se adaptează la noul regim presional. Pentru continuarea acţiunii reglatoare intervin mecanisme cu acţiune de durată, în cadrul cărora *rinichiul* joacă un rol fundamental prin capacitatea de a creşte sau scădea volumul circulant prin reabsorbţia sau respectiv creşterea eliminării de apă şi săruri; *asocierea funcţiei renale cu activitatea unor hormoni ca renina sau aldosteronul permit reglarea în timp a TA*.

Există dovezi că în prima fază a unei HTA, intervine un factor "hormonal renal", *factorul natriuretic*, care determină eliminarea urinară a Na (şi a apei). După unii cercetători în acest proces numit "hipertensiune – natriureză", eliminarea Na şi a apei, la normotensivi, s-ar datora creşterii presiunii hidrostatice peritubulare, în timp ce, la hipertensivi, procesul hipertensiune – natriureză nu acţionează şi astfel creşterea rezistenţei vasculare renale duce la creşterea fracţiei de filtraţie, la creşterea presiunii oncotice peritubulare şi deci la retenţia de Na şi apă.

De importanţă terapeutică este cunoaşterea evoluţiei modificărilor hemodinamice din HTA în raport cu vârsta. Astfel, la persoane tinere, HTA începe prin creşterea debitului cardiac cu rezistenţă periferică normală sau uşor crescută la efort. În cursul evoluţiei, la vârsta de 30 – 39 ani, debitul cardiac se normalizează, iar rezistenţa periferică creşte pentru ca după 50 ani, debitul cardiac să scadă iar rezistenţa periferică totală să crească foarte mult.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul sistemului nervos central şi al sistemului nervos simpatic

Cercetările experimentale au permis identificarea unor zone din sistemul nervos central şi periferic cu rol în reglarea tensiunii arteriale:

➤ centrul vasomotor medular (centru integrator principal al sistemului nervos simpatic, aflat sub influenţa hipotalamusului şi a cortexului);

➤ nucleul tractului solitar localizat bilateral pe partea dorsală a bulbului rahidian (inhibă activitatea centrului vasomotor medular);

➤ aria postremă – situată lângă nucleul tractului solitar – excită activitatea centrului vasomotor medular;

➤ aria antero – laterală a ventriculului trei (loc de secreţie a factorului natriuretic);

➤ hipotalamusul (nucleul supraoptic şi paraventricular) împreună cu sistemul limbic (mai ales centrii subcorticali) şi cu cortexul au acţiune stimulatorie asupra centrului vasomotor medular; stimularea receptorilor alfa-adrenergici centrali duce la activarea sistemului inhibitor bulbospinal, reducerea tonusului nervos periferic şi hipotensiune, iar stimularea beta – receptorilor adrenergici duce la descărcări simpatice şi hipertensiune;

➤ neurotransmiţători: norepinefrina, epinefrina, dopamina, serotonina, GABA, acetilcolina şi unele peptide endogene.

Recent s-a arătat că la subiecţii cu HTA uşoară netrataţi, hemodinamica şi rinichii reacţionează în exces la concentraţii fiziologice de adrenalină.

Sistemul simpato-adrenergic stimulat prin stări emoţionale sau stări de încordare nervoasă acţionează pe calea hipotalamusului, a formaţiei reticulate, a centrilor presori medulari şi apoi pe calea fibrelor simpatice şi/sau a descărcării de catecolamine (dopamină, noradrenalină şi adrenalină) în circulaţie cu următoarele efecte:

- asupra cordului – creşterea debitului cardiac prin amplificarea frecvenţei, a contracţiilor cardiace şi prin creşterea întoarcerii venoase;
- asupra arterelor şi arteriolelor intra- şi extrarenale a căror vasoconstricţie determină eliberarea crescută de renină de către celulele aparatului juxtaglomerular;
- asupra medulosuprarenalei – eliminarea sporită de catecolamine în circulaţie;
- asupra arterelor şi arteriolelor viscerale şi periferice a căror tonus muscular face să crească rezistenţa periferică.

Sistemul renină – angiotensină – aldosteron

Renina, o enzimă proteolitică secretată de către celulele aparatului juxtaglomerular – ori de câte ori se produce o "malperfuzie renală", o constricţie fiziologică sau patologică pe sistemul arterial –

Scanned with OKEN Scanner

arteriolar renal, - acţionează asupra angiotensinogenului (alfa$_2$ – globulină) sintetizat de către ficat şi-l transformă în angiotensină I (formă inactivă) (Fig.44).

O enzimă de conversie a angiotensinei transformă angiotensina I (decapeptid) în angiotensină II (octopeptid) care este foarte activă şi determină stimularea corticalei suprarenale pentru secreţie de aldosteron (cu rol în resorbţia tubulară de sodiu şi de apă), vasoconstricţie arteriolară (de 10 ori mai puternică decât noradrenalina). Enzima de conversie a angiotensinei numită şi kininază inactivează şi bradikinina care este un antagonist al angiotensinei II şi un puternic vasodilatator. Sistemul renină – angiotensină – aldosteron intervine ca un reglator al rezistenţei periferice (prin angiotensină) şi a debitului cardiac (prin aldosteron).

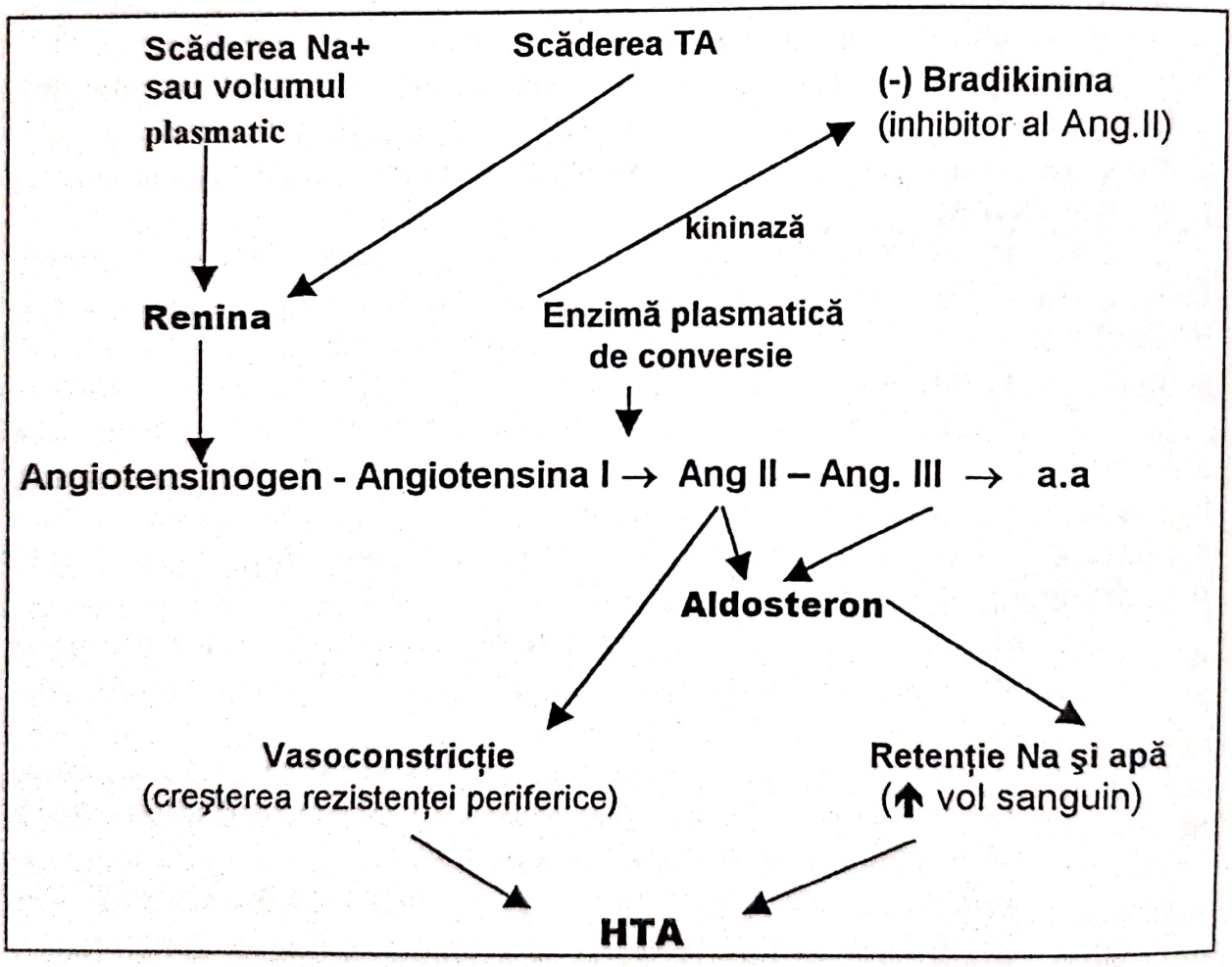


Fig.44: Rolul sistemului renină – angiotensină – aldosteron în reglarea tensiunii arteriale

În funcţie de nivelul reninei plasmatice s-au descris hipertensiuni arteriale cu valori crescute (25 % din cazuri), cu valori scăzute (23 %) şi cu valori normale (52 %).

Scanned with OKEN Scanner

Hormonul natriuretic atrial

Peptidele natriuretice secretate la nivelul atriului, având ca stimul creşterea tensiunii la acest nivel, se opun acţiunii sistemului renină – angiotensină – aldosteron în patru modalităţi:

- prin reducerea secreţiei de renină,
- blocarea secreţiei de aldosteron,
- contrabalansarea efectelor vasoconstrictoare ale ang. II şi
- impiedicarea reţinerii sodiului de către aldosteron.

El opreşte totodată eliberarea de norepinefrină din terminaţiile nervoase simpatice din pereţii vaselor. El devine astfel important în controlul balanţei sodiului în organism şi a TA, fiind implicat în patogenia HTA esenţiale într-o modalitate încă neelucidată. O altă substanţă, aşa numitul "al treilea factor" care controlează Na – K – ATP-aza ce participă la mişcarea sodiului este şi ea implicată la fel în patogenia HTA esenţiale.

Serotonina posedă şi ea proprietăţi vasoactive ce se exercită prin intermediul unor receptori specifici de pe celulele endoteliale şi miocitele peretelui vascular. Când serotonina se fixează pe receptorul S_1 de pe celula endotelială, aceasta produce o substanţă care duce la vasorelaxare şi vasodilataţie. Pe miocitele vasculare serotonina produce, prin intermediul receptorului S_2, o constricţie a arterelor şi venelor.

Rinichiul intervine la realizarea HTA prin rolul său important în reglarea hidroelectrolitică (hormonul natriuretic) (retenţia de apă şi sare → hipervolemie → debit cardiac crescut → HTA) şi a vasomotricităţii (renină – angiotensină – unele prostaglandine). În formele cronice de HTA, indiferent de etiologie, există întotdeauna o participare renală la întreţinerea bolii.

Sistemul kalikreină – kinine – prostaglandine. În afară de capacitatea de a creşte TA prin eliberarea de renină de către rinichi, acesta îşi exercită efectul antihipertensiv prin sistemul kalikreină – kinine, care împreună cu prostaglandinele duce la vasodilataţie intrarenală cu creşterea excreţiei de sodiu şi apă.

Kalikreina are rolul de a transforma bradikinogenul în bradikinină, un mediator al inflamaţiei ce duce la vasodilataţie şi creşterea permeabilităţii vasculare. Stimulul esenţial pentru kalikreină este creşterea volumului sanguin sau a TA, dar şi a angiotensinei şi aldosteronului. Formarea de kinine, sub acţiunea kalikreinei, produce vasodilataţie la nivelul vaselor renale şi creşterea fluxului renal, ceea ce reduce eliberarea de renină şi împiedică o creştere excesivă a TA. Kininele cresc, de asemenea, excreţia de apă, iar efectul asupra eliminării de Na este variabil. În concluzie, sistemul kalikreină – kinine

Scanned with OKEN Scanner

protejează rinichiul de efectul angiotensinei şi aldosteronului asupra TA şi volumului sanguin. Vasodilatația şi creşterea excreției apei determinate de kinine sunt amplificate şi mediate de prostaglandine (Fig. 45). Cea mai importantă prostaglandină din rinichi este PGE_2.

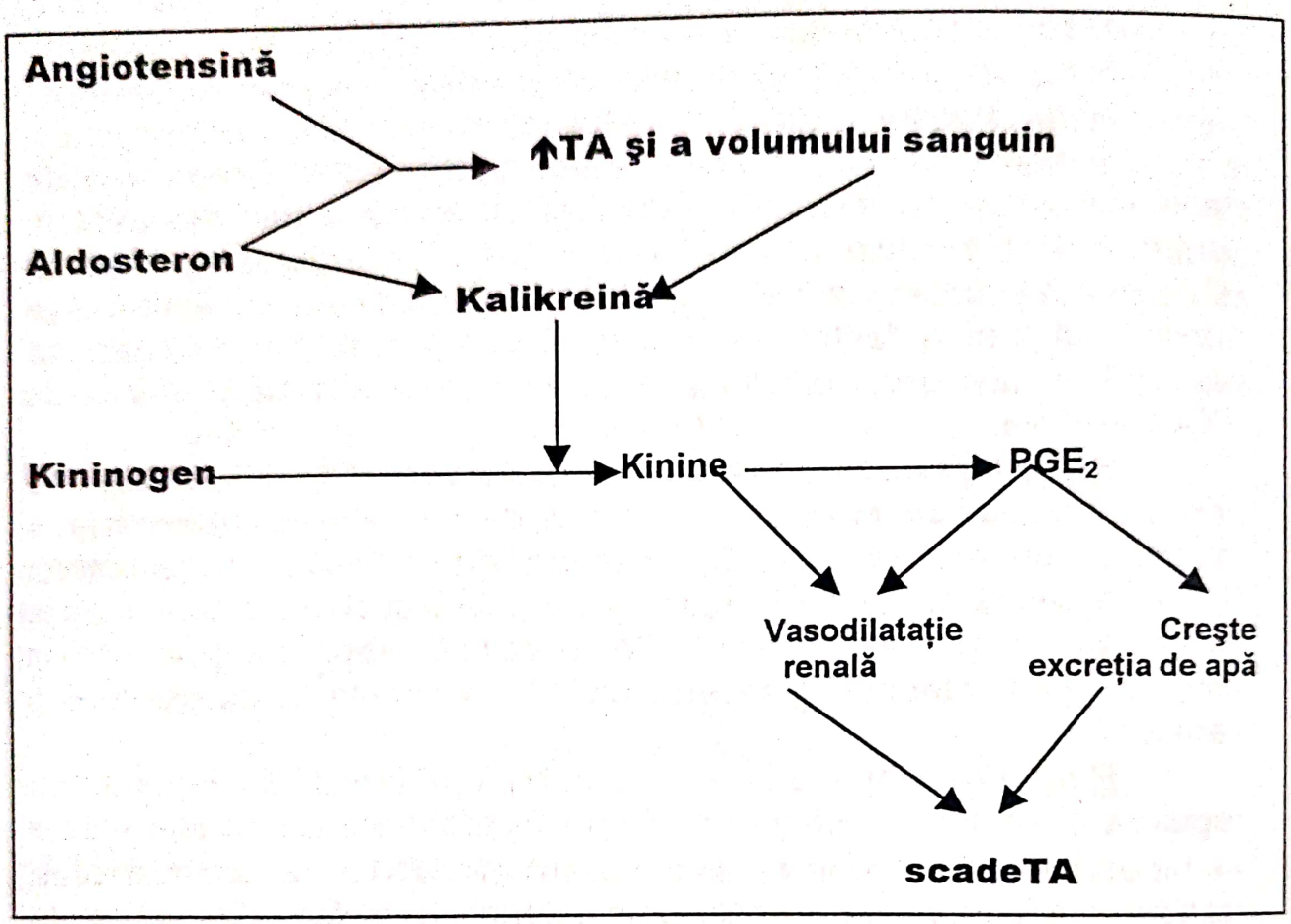


Fig.45: Rolul sistemului kalikreină – kinine – prostaglandine în reglarea tensiunii arteriale

Efectul puternic vasodilatator al PGE_2 accentuează vasodilatația produsă de kinine. Alte prostaglandine cu rol în reglarea tonusului vascular sun PGI_2 (prostaciclina) care relaxează peretele vascular şi TxA_2, produs de trombocite, cu efect vasoconstrictor. Prostaciclina pare să aibă o importanță deosebită în reglarea TA, ea fiind una din cele mai potente vasodilatatoare din organism. Nivelul kalikreinei urinare este scăzut cu 50 % la pacienți cu HTA esențială față de control.

Transportul Na în HTA esențială. Studiile experimentale au demonstrat prezența unei cantități crescute de Na în artera renală la hipertensivi comparativ cu normotensivi. Se ştie că influxul de Na se realizează prin canalele din membrană.

Transportul Na în afara celulei se face prin intermediul pompei de Na, la o rată care este proporțională cu concentrația intracelulară.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de transportul sodiului prin intermediul pompei de Na (sensibilă la ouabainã) s-a mai descris un sistem de transport concomitent al Na şi K în interiorul sau în afara celulei, depinzând de gradientele de concentraţie. Acest fenomen este denumit "cotransportul Na/K" şi poate fi inhibat de furosemid. Alt mecanism este reprezentat de schimbul de litiu intracelular pentru Na extracelular. Acest sistem denumit "contratransport Na – Li" este inhibabil de floretină.

Serul pacienţilor hipertensivi conţine un factor cu rol în inhibarea pompei de Na. Toate aceste observaţii au fost încorporate într-o teorie patogenică care consideră tulburările transportului de Na la nivel celular ca având un rol central. Se consideră astfel că în condiţiile unei diete bogate în sare, unele persoane (posibil prin mecanisme determinate genetic) au dificultăţi în menţinerea balanţei de Na şi aceasta se realizează doar prin intermediul hormonului natriuretic, care inhibă parţial pompa de Na, ducând la creşterea rezistenţei vasculare periferice.

Reactivitatea vasculară în HTA esenţială

Numeroase cercetări acordă un rol de mecanism patogenic principal în HTA în general, creşterii rezistenţei periferice, expresie a unei hiperactivităţi vasculare, a fibrei musculare netede a vaselor. Ea s-ar datora fie unui răspuns anormal vasoconstrictor la stimulii normali neurogeni, umorali sau miogeni, fie unui răspuns normal faţă de factori anormali din mediul ambiant (mecanisme de autoreglare arteriolară, factori endoteliali şi de creştere, protooncogene, hormoni tisulari cu funcţii autocrine şi paracrine. Unii din aceştia (Fig.46) acţionează prin vasodilatare: prostaciclina, adenozina şi EDRF (endothelium derived relaxing factor). Ultimul este un vasodilatator activ, care prin activarea guanilatciclazei din muşchiul neted arteriolar, duce la acumularea GMP ciclic ce inhibă procesul contractil şi induce relaxarea peretelui vascular (identificat cu oxidul de azot care este mediatorul final al acţiunii nitraţilor organici). EDRF este antagonist al acţiunii vasoconstrictoare a serotoninei şi participă totodată la activităţile anticoagulante ale endoteliului împiedicând acumularea, adezivitatea şi agregarea trombocitelor şi menţinând vasul deschis. Când sinteza sau eliberarea de EDRF este inhibată, arteriolele şi arterele reacţionează mai intens la substanţele vasopresoare circulante putând astfel contribui la geneza unei hipertensiuni.

Deşi în multe situaţii relaxarea produsă de endoteliu poate fi explicată satisfăcător prin producerea de EDRF, celulele endoteliului mai produc o substanţă dilatatoare care hiperpolarizează fibrele netede musculare din vase identificată recent şi denumită EDHF (endothelium derived hyperpolarizant factor).

Scanned with OKEN Scanner

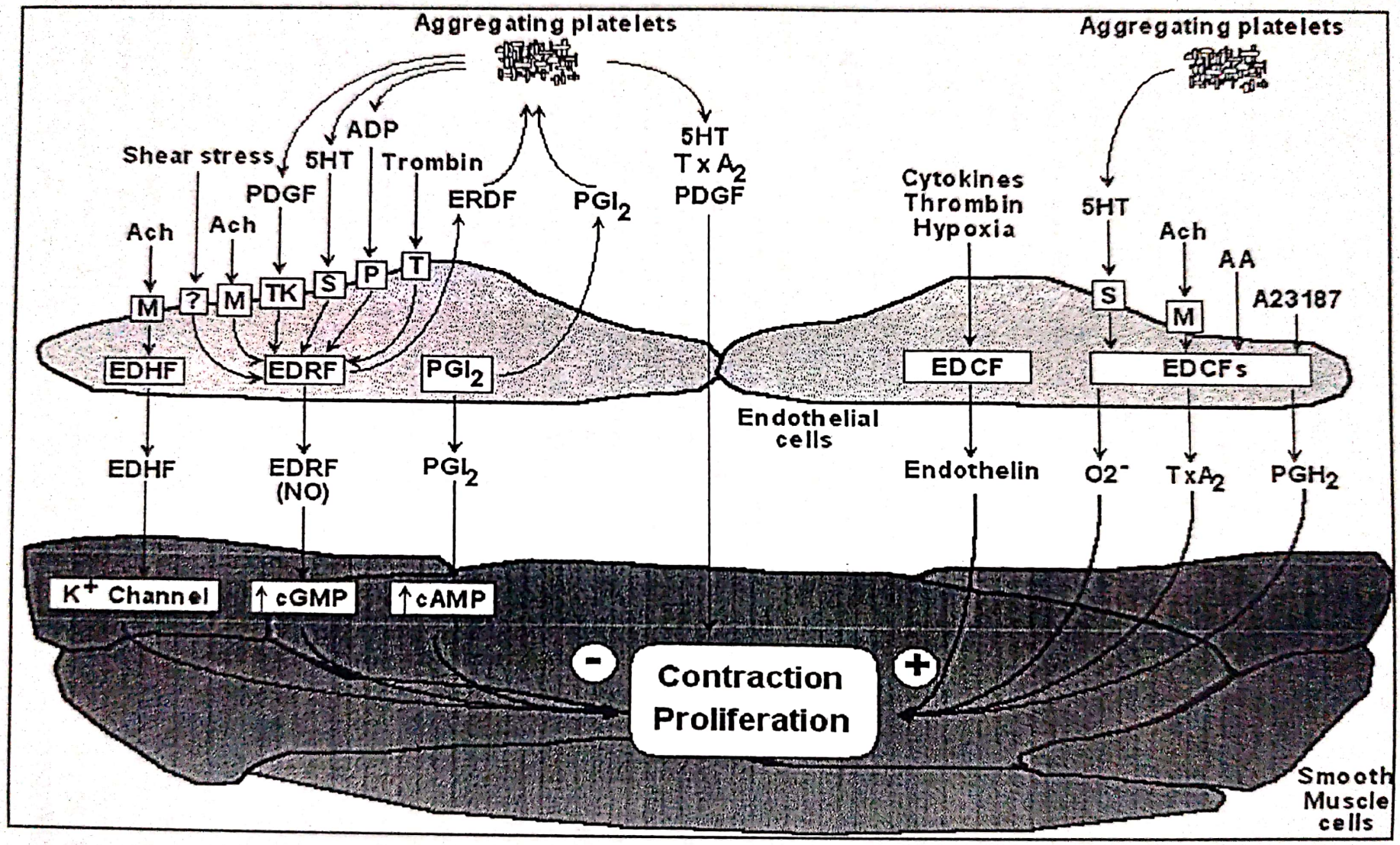


Fig.46: Participarea endoteliului la menținerea tensiunii arteriale (după Shimokawa et al.)

Scanned with OKEN Scanner

Alţi factori endoteliali produc vasoconstricţie: angiotensina II, endotelina (peptid constituit din 21 aminoacizi recent identificat) - EDCF (endothelium derived contracting factor).

Când TA începe să crească ea activează aşa – numiţi *factori de creştere* din miocitele arteriale şi miocardice ce stimulează sinteza de proteine şi sunt responsabili de procese hipertrofice şi hiperplazice în peretele vascular şi în miocard. Unii dintre aceşti factori de creştere au fost identificaţi: PDGF (platelet derived growth factor), EGF (endothelial growth factor); ILGF (insulin–like growth factor), BTGF (beta – transforming growth factor).

În acelaşi mod intervin şi alţi factori, aşa numitele *protooncogene* din miocite, activate de diverse substanţe vasoactive circulante. Astfel a fost izolat un protooncogen denumit C-myc, care iniţiază sinteza de proteine ce stă la baza hipertrofiei miocitelor.

S-a arătat de asemenea recent că modificările de tonus şi contracţie ale peretelui arteriolar sunt influenţate de sisteme hormonale vasoactive, ce iau naştere în pereţii arteriolari. A fost identificat un sistem renină – angiotensină local, "în miniatură" (Froehlich): secreţia proprie a miocitelor de angiotensină II poate modifica tonusul peretelui vascular prin stimularea de receptori proprii (funcţie autocrină) după cum contractilitatea peretelui este influenţată când sunt stimulate alte miocite din media arterială (funcţie paracrină).

Lista substanţelor umorale şi celulare cu potenţe vasoactive cu implicaţii posibile în patogenia HTA este departe de a fi epuizată şi mai cuprinde: leucotriene, enkefaline, polipeptide intestinale, substanţa P, neuropeptidul Y etc. Ea nu face decât să ilustreze complexitatea multifactorială şi multiplele necunoscute în patogenia HTA.

HIPERTENSIUNEA SECUNDARĂ

Hipertensiunea arterială secundară (hipertonia secundară) este consecinţa îmbolnăvirii unui organ sau sistem. Cauzele care determină apariţia diverselor forme de hipertensiune sunt prezentate în tabelul nr.VI. Mecanismele prin care diverse cauze conduc la instalarea hipertensiunii secundare sunt cunoscute şi pe primul loc se situează cauzele renale şi endocrine.

Hipertensiunea renoparenchimatoasă

Rinichiul este cunoscut a fi implicat în cele mai multe forme de hipertensiune; pacienţii cu suferinţă renală cronică de diverse etiologii dezvoltă hipertensiune într-un procent de până la 85 %. Mecanismele prin care afectarea renală pot conduce la instalarea hipertensiunii sunt:

Scanned with OKEN Scanner

➤ creşterea producerii de vasopresină (de renină–angiotensină, de endotelină);
➤ scăderea producerii de substanţe vasodepresoare (kinine, prostaglandine).
➤ retenţia de sodiu şi creşterea volumului plasmatic (Fig.47);

În esenţă se disting două mecanisme principale în geneza HTA renale:
- în forma de debut, se eliberează substanţe cu efecte vasopresoare iar
- în forma tardivă, mecanismul principal este retenţia hidro-salină.

Cauzele de HTA renoparenchimatoasă sunt: glomerulonefrita difuză acută, glomerulonefrita cronică primitivă sau secundară, pielonefrita cronică, colagenozele, nefropatia diabetică, rinichiul polichistic, rinichiul mic unilateral, hidronefroza, TBC renală, HTA din IRC sau hemodializaţi, HTA după transplantul renal.

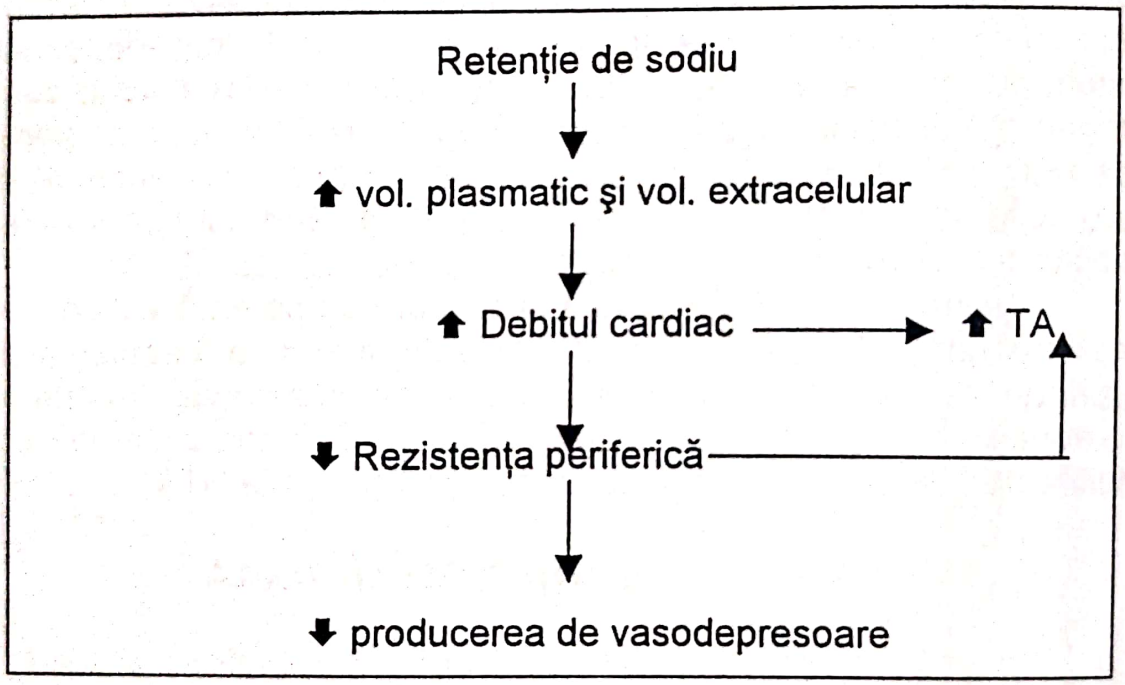


Fig.47: Reprezentarea schematică a mecanismului de creştere presională prin retenţie de sodiu

Hipertensiunea renovasculară

Pentru prima oară în condiţii experimentale (la câine) Goldblatt şi colab. induc hipertensiune prin ocluzia parţială a arterei renale ce determină hipoperfuzie renală cu retenţie de Na şi *creşterea eliberării de renină*. Alţi factori care pot fi implicaţi în producerea hipertensiunii experimentale sunt:

➤ activarea SNS (prin nervii renali);
➤ vasopresina;

Scanned with OKEN Scanner

Nivelele crescute de factor natriuretic atrial, kalikreină, prostaglandine vasodilatatoare şi oxid nitric, se pot opune efectelor de activare a sistemului renină – angiotensină.

La pacienţii cu ischemie renală cronică eliberarea de renină este excesivă, volumul extracelular crescut (VEC), iar rezistenţa periferică de asemenea.

Cauzele principale de HTA renovasculară sunt: stenoza ateromatoasă a arterei renale, displazia fibro-musculară a arterei renale, compresia extrinsecă a arterei renale, embolii şi tromboze ale vaselor renale, tumori secretante de renină.

Hipertensiunea endocrină (MSR)

Feocromocitomul (tumoră cu celule cromafine) se dezvoltă din celulele stem primordiale (Fig.48). Localizarea feocromocitomului este de regulă intraabdominală, în procent de 97 – 99 % (ca tumoră: adrenală izolată, adrenală bilaterală, extraadrenală izolată sau multiplă) sau extraabdominală 1 – 3 % (intratoracic sau o altă localizare).

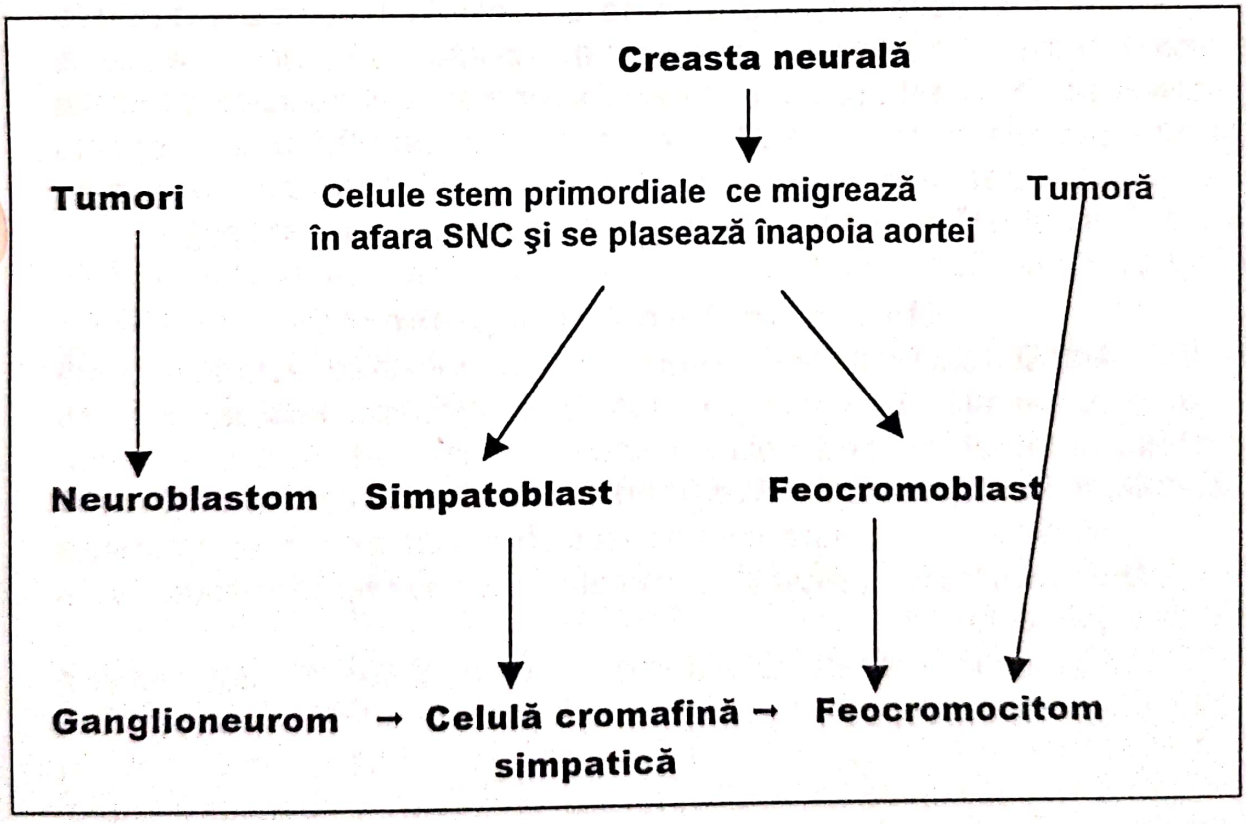


Fig.48: Reprezentarea schematică a căii de dezvoltare a feocromocitomului

Celulele cromafine secretante, sintetizează catecolamine plecând de la tirozină (din dietă); produsul final este NA, excepţie făcând medulo-adrenala, unde peste 75 % din NA este metilată la A.

Scanned with OKEN Scanner

Când catecolaminele sunt eliberate (prin exocitoză), din veziculele de stocare adrenale, se eliberează şi dopamin beta-hidroxilaza. Testele screening de rutină însă, utilizate în laborator în confirmarea feocromocitomului, sunt cele biochimice:

- NA plasmatică >2000 pg/ml);
- A plasmatică > 4000 pg/ml);
- NA din urină > 1,5 – 2 ori ca la normal);
- Acidul vanilmandelic (nivel normal < 11 mg/24 ore) creşte în feocromocitom > 1,5 – 2 ori mai mult ca la normal.

Severitatea manifestărilor funcţionale (hipertensiunea paroxistică, transpiraţia, paloare, cefalee, palpitaţii, tahicardie), ce sugerează existenţa feocromocitomului, este legată de starea de activitate a tumorii secretante (de a secreta catecolamine active).

Astfel NA produce mai mult vasoconstricţie alfa-mediată cu hipertensiune diastolică şi A determină mai mult stimulare cardiacă beta-mediată, cu predominanţa hipertensiunii sistolice, a tahicardiei, transpiraţiei cu eritem al feţei şi cu tremurături.

Feocromocitomul care secretă o cantitate mare de precursori vasodilatatori (DOPA şi dopamina), poate să nu manifeste hipertensiune. O dată cu catecolaminele eliberate pot fi puse în libertate şi alte peptide hormoni (ACTH, eritropoietină, parathormon, peptidul natriuretic atrial şi peptidul intestinal vasoactiv) care pot determina variate manifestări clinice.

Hiperaldosteronismul primar

Aldosteronismul primar este un proces patologic rezultat în urma unei hipersecreţii autonome de aldosteron aproape întotdeauna din cortexul adrenal, în mod obişnuit secundar unui adenom solitar sau uneori prin hiperplazia bilaterală (rar prin ambele procese patologice).

Hipertensiunea este caracterizată hemodinamic prin creşterea volumului plasmatic, greutăţii corporale, conţinutului de sodiu şi a rezistenţei periferice.

Acţiunea presoare a aldosteronului este legată de efectele acestuia pe *retenţia de sodiu* (prin intermediul receptorilor renali, pentru mineralocorticoizi, receptori egal receptivi şi la glucocorticoizi). În prezenţa excesului de mineralocorticoizi reabsorbţia sodiului în tubul distal este crescută. Alte acţiuni ale aldosteronului includ:

- creşterea numărului canalelor de calciu în celulele cardiace;
- fibroza miocardică;
- fibroza vasculară şi renală;
- influx de sodiu crescut în muşchiul neted vascular.

Scanned with OKEN Scanner

Ca o consecinţă a expansiunii iniţiale a volumului vascular şi a creşterii presiunii sângelui, mecanismul baroreceptor din pereţii arteriolelor aferente conduce la supresia secreţiei de renină.

Hipertensiunea indusă prin alţi steroizi adrenali

Acest tip de hipertensiune este indusă prin exces de cortizol (sindrom Cushing) sau prin creşterea legării la receptorii mineralocorticoizi (exces de mineralocorticoizi prin ingestie de medicamente) sau prin deoxicorticosteronul (hiperplazia adrenală congenitală).

Sindromul Cushing este cauzat prin exces de glucocorticoizi (cortizol endogen formă idiopatică; steroizi exogeni formă iatrogenă). Hipertensiunea în sindromul Cushing este prezentă în proporţie de peste 80 % şi are ca mecanisme de producere:

- reţinerea de Na la niveluri crescute de cortizol (prin legarea la receptorii mineralocorticoizi sau prin mecanisme non – receptoare);
- creşterea producţiei de mineralocorticoizi (la pacienţii cu tumori adrenale);
- creşterea nivelului de renină şi scăderea activităţii diferitelor mecanisme vasodepresoare (kinin–kalikreina, prostaglandine şi de NO);
- hiperinsulinemia.

Efectele majore ale hipertensiunii arteriale:

❶ Supraîncărcarea activităţii cordului ce se finalizează prin hipertrofie ventriculului stâng şi ischemie miocardică.

❷ Accelerează procesul de scleroză la nivelul diferitelor teritorii vasculare: cardiac, renal cerebral.

REMODELAREA VASCULARĂ ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Noţiunea de remodelare vasculară, apărută relativ recent (de aproximativ 10-12 ani) presupune modificări ale structurii şi ale geometriei vasculare, asemănătoare cu remodelarea ventriculară postinfarct miocardic.

Remodelarea vasculară din HTA este cea mai veche formă cunoscută. Ea a fost observată iniţial la examinarea fundului de ochi (FO) la pacienţii hipertensivi. Studiile clasice au relevat o corelaţie importantă între modificările FO la hipertensivi şi istoria naturală a bolii.

Din punct de vedere biologic, termenul de remodelare vasculară este utilizat pentru a defini orice fenomen survenit la nivelul peretelui arterial, care implică cel puţin 4 procese celulare: *creşterea, apoptoza, migrarea celulară şi modificări ale matricei extracelulare*.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste procese depind de interacţiunile dinamice dintre factorii de creştere produşi local, substanţele vasoactive şi stimulul hemodinamic.

Remodelarea vasculară, în sens larg, se întâlneşte în diverse boli cardiovasculare cum ar fi: ateroscleroza, anevrismele, hipertensiunea arterială sistemică, fistule arteriovenoase, hipertensiunea arterială pulmonară, formarea colateralelor, restenozarea după PTCA (*angioplastie coronariană transluminală percutană)*, neovascularizaţia, restenoză după grefă vasculară, arteriopatia posttransplant.

Fiecare dintre aceste stări patologice presupune existenţa unor procese morfologice şi biologice specifice, produse prin stimuli comuni sau/şi specifici.

Remodelarea hipertensivă reprezintă un răspuns vascular pe termen lung la modificările cronice ale condiţiilor hemodinamice şi/sau ale factorilor umorali spre deosebire de răspunsurile vasculare de scurtă durată ce presupun numai modificări ale tonusului.

În HTA apar următoarele tipuri de remodelare vasculară, după M. J. Mulvany (1996):

1. Remodelare "internă" (inward remodeling) – lumenul vasului redus,
2. Remodelare "externă" (outward remodeling) – lumen crescut,
3. Remodelare "eutrofică" când raportul secţiune medie-lumen este modificat (redus sau crescut) fără schimbări ale cantităţii materialului parietal,
4. Remodelare "hipertrofică" – cantitatea de material parietal este crescută şi lumenul micşorat,
5. Remodelare "hipotrofică" – materialul parietal este scăzut şi lumenul crescut.

Modificarea vaselor de rezistenţă, în evoluţia HTA, constau în:

- creşterea grosimii mediei,
- îngustarea lumenului vascular şi
- creşterea consecutivă a raportului perete-lumen.

Folkow şi colab. au fost primii care au atras atenţia asupra faptului că reducerea diametrului lumenului produce o creştere semnificativă a rezistenţei vasculare (rezistenţa vasculară este invers proporţională cu pătratul razei vasului). Creşterea presiunii arteriale determină hipertrofie vasculară (Fig.49)

Modul prin care remodelarea vasculară potenţează şi accentuează ATS este parţial cunoscut. Hipertrofia parietală ar încetini transportul transmural al substanţelor circulante care ajung în structurile parietale, permiţând astfel acumularea lor. Clearance-ul transmural al lipidelor se reduce favorizând aterogeneza.

Scanned with OKEN Scanner

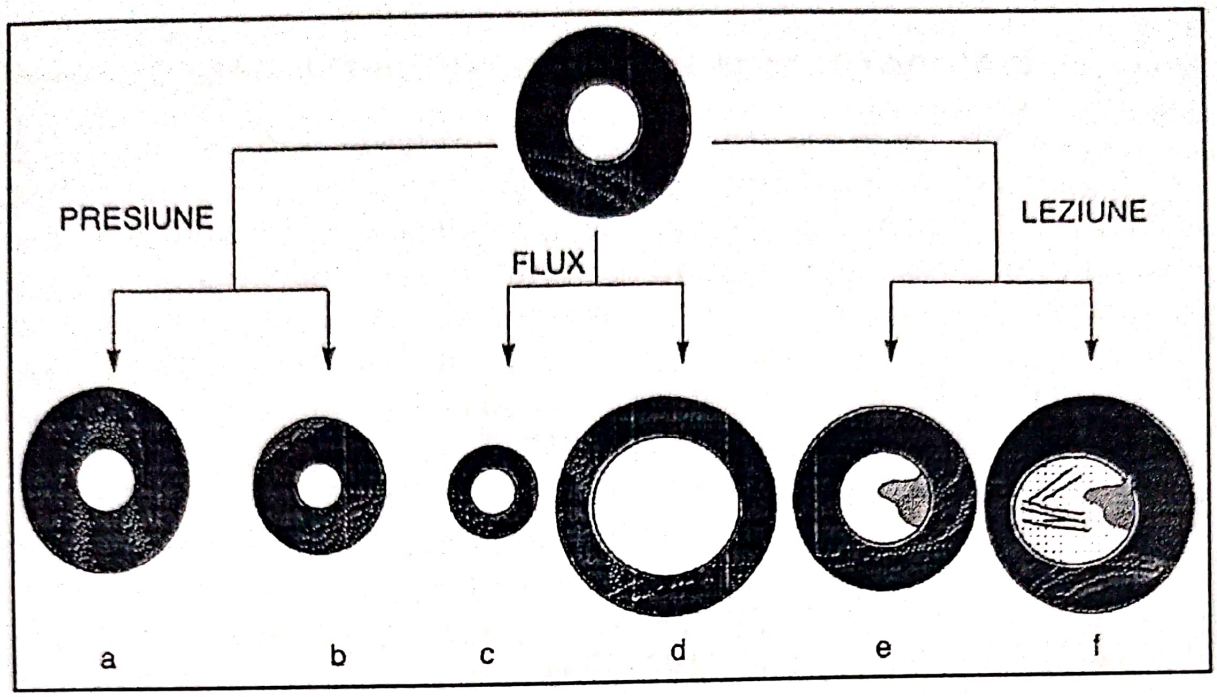


Fig. 49: Mecanisme fiziopatologice şi tipuri de remodalare vasculară

a. *Hipertrofie vasculară - hipertrofia mediei şi expansiunea matricei extracelulare.*
b. *Reducerea lumenului vascular fără hipertrofia mediei (Baumbach şi Heistad).*
c. *Rarefacţia microvasculară cu reducerea masei şi lumenului.*
d. *Creşterea dimensiunilor lumenului.*
e. *Remodelare aterosclerotică.*
f. *Hiperplazie neointimală ca răspuns la injuria vasculară.*

În plus, anomaliile hemodinamice din HTA favorizează "instabilitatea" plăcilor de aterom, cu toate consecinţele acestui proces:

- denudare endotelială,
- fisura-ruptura plăcii,
- tromboză.

În ansamblu, evoluţia şi prognosticul bolnavilor hipertensivi sunt dependente atât de tipul şi de gradul remodelării vasculare hipertensive cât şi de localizarea şi severitatea leziunilor aterosclerotice, ambele procese contribuind hotărâtor la morbiditatea hipertensivă.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA HIPOTENSIUNII ARTERIALE

Valorile limită ale tensiunii arteriale sistolice ar fi de 100 – 105 mm Hg iar valorile inferioare acestei limite ar caracteriza hipotensiunile arteriale patologice. Constatarea că unii subiecți cu tensiuni arteriale obişnuit de 90/60 mm Hg nu prezintă nici o manifestare clinică atribuabilă hipotensiunii, a dus la recomandarea să se considere ca hipotensiuni arteriale patologice numai acelea caracterizate prin diminuări tensionale de 30 – 40 mm Hg sub nivelul tensional de bază al bolnavului – hipotensiunea arterială relativă.

S-au propus numeroase clasificări ale hipotensiunilor arteriale.

➤ Astfel, pe baza *etiologiei* hipotensiunilor arteriale se pot împărți în:
- esențiale;
- secundare (simptomatice).

➤ în funcție *de durată* se grupează în:
- paroxistice;
- tranzitorii;
- permanente.

➤ pe criterii etiopatogenice hipotensiunile se clasifică în:
- esențiale;
- simptomatice care în funcție de durata evoluției şi de mecanismele patogenice pot fi:
  - paroxistice (supraacute);
  - tranzitorii (acute);
  - persistente (cronice).

Hipotensiunile arteriale esențiale permanente

Sunt acelea în care prin metodologia curentă de investigație nu se descoperă nici o cauză generatoare. Apreciate a avea o frecvență de 2 – 4 % din totalul populației, hipotensiunile esențiale apar obişnuit la subiecți de tip constituțional leptoson – astenic la care există o predominanță parasimpatică şi sunt caracterizate prin diminuări ale debitului sistolic şi ale tonusului venomotor, cu scăderi consecutive atât ale presiunii sistolice, cât şi ale celei diastolice şi cu diferențială normală; perfuzia tisulară care se realizează la o presiune scăzută nu este influențată, subiecții respectivi ducând o viață normală şi de aceea unii autori nici nu consideră hipotensiunea esențială ca o boală, ci ca o trăsătură constituțională. La eforturi mici şi moderate hipotensiunea arterială esențială nu se modifică, dar cordul se accelerează uşor, iar la eforturi puternice se produce o accentuare a hipotensiunii.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele patogenice ale hipotensiunii esențiale sunt încă neelucidate şi, deoarece reflexele adaptative circulatorii sunt normale, s-a susținut că nivelul obişnuit de reglare a tensiunii arteriale la aceşti subiecți ar fi mai coborât față de normal – "sfigmostatul" ar fi reglat la un nivel inferior celui normal. Pentru explicarea patogeniei hipotensiunii esențiale s-au incriminat, succesiv, tulburări ale tuturor factorilor care contribuie în condiții fiziologice la reglarea tensiunii arteriale. Astfel:

❶ s-a susținut *ipoteza unui dezechilibru vago-simpatic*, rezulat al unei dereglări primare a centrilor vegetativi hipotalamici, în sensul predominanței tonusului vagal şi al diminuării tonusului simpatic.

❷ s-a mai incriminat o *tulburare a mecanismelor baroreceptoare sino-carotidiene*, caracterizată prin creşterea sensibilității lor, cu stimulare consecutivă a descărcărilor de impulsuri depresoare.

❸ alți autori au susținut că hipotensiunea esențială ar fi *consecința scăderii rezistenței periferice*, datorită unei elasticități anormale a pereților arteriali i/sau a prezenței în circulație de mari cantități de substanțe vasodilatatoare.

❹ ar fi *consecința hipovolemiei* determinată de creşterea cantităților de sânge din sectoarele rezervor.

❺ s-a enunțat şi posibilitatea participării unor *dereglări endocrine*, fiind dovedită în acest sens o hipoplazie adenohipofizară şi o hipofuncție corticosuprarenaliană, dar nu s-a constatat şi o insuficientă sinteză a catecolaminelor.

Numeroasele ipoteze patogenice emise nu exclud posibilitatea ca hipotensiunile arteriale idiopatice să fie consecința intervenției concomitente sau succesive a mai multor mecanisme, al căror rezultat final este hipotensiunea cronică.

Hipotensiunile arteriale secundare (simptomatice)

Sunt acelea care însoțesc o anumită afecțiune cunoscută, semnificația lor patologică depinzând de aceea a afecțiunii cauzale. În funcție de modul de instalare şi de mecanismele de producere se pot diferenția următoarele tipuri:

A. <u>*Hipotensiunile paroxistice (supraacute)*</u>

Sunt caracterizate prin diminuarea brutală a debitului cardiac şi, consecutiv, a irigației cerebrale, care se manifestă clinic prin sincopă, lipotimie sau chiar prin moarte clinică.

Pe baza mecanismului patogenic primar sincopele sunt de origine nervoase sau cardiacă.

<u>Sincopele de origine nervoasă</u> sunt consecința unor mecanisme neuro-reflexe şi se datoresc în special diminuării active a rezistenței periferice. Menționăm câteva tipuri etiopatologice de sincope nervoase:

Scanned with OKEN Scanner

➤ sincopa emoţională, ce poate apare în ortostatism dar şi în clinostatism cu ocazia unor emoţii puternice negative, a unor dureri foarte intense, la o injecţie subcutanată sau o puncţie venoasă etc;

➤ sincopa micţională, observată predominant la bărbaţi tineri la sfârşitul micţiunii sau imediat după aceea, se instalează brutal, dar revenirea este rapidă şi completă şi are ca mecanism o vasodilataţie brutală;

➤ sincopa tusigenă, apare la copii cu tuse convulsivă precum şi la adulţii tuşitori cu ocazia chintelor de tuse care provoacă creşteri ale presiunii intratoracice asemănătoare celor produse prin manevra Valsalva, împiedicând întoarcerea venoasă şi diminuând tensiunea arterială prin scăderea debitului sistolic şi a celui cardiac.

➤ sincopa prin hiperventilaţie se datoreşte hipocapniei, care produce atât diminuarea sensibilităţii centrului respirator la CO_2 cât şi hipotensiune arterială din cauză că se măreşte afinitatea Hb pentru O_2 şi astfel scade cantitatea de O_2 care se eliberează neuronilor corticali.

➤ sincopa prin reflexe intracardiace este mediată vagal şi se produce ca urmare a stimulării baroreceptorilor prin creşterea presiunii în atriul drept şi ventriculul stâng în insuficienţa cardiacă, hipertensiunea arterială, edemul pulmonar şi hipertensiunea pulmonară.

Sincopele de origine cardiacă se datoresc diminuării bruşte a debitului cardiac, intervenită ca un accident acut în cursul unor afectări cardiace funcţionale sau organice. În funcţie de mecanismul lor de producere se diferenţiază două variante şi anume:

➤ sincope cardiace, provocate reflex prin stimulare intensă a vagului pot fi declanşate de stimuli proveniţi din oricare organ care posedă terminaţii receptoare vagale, mai frecvent fiind observate cu ocazia unor explorări instrumentale ale tubului digestiv (esofagogastroscopie, rectosigmoidoscopie) sau ale căilor respiratorii superioare (bronhoscopie), puncţia pleurală, dar apărând şi după comprimarea bilaterală a globilor oculari, excitarea brutală a sinusului carotidian, deglutiţie (în cazul prezenţei de diverticuli esofagieni) etc. Mecanismul este reflex, atât aferenţa cât şi eferenţa fiind vagale (reflexe vago-vagale) şi consecinţele constau într-o bradicardie gravă care poate merge până la oprirea cordului;

➤ sincope cardiace din afecţiuni organice ale cordului care alterează generarea şi transmiterea stimulilor de contracţie, ca de pildă sindromul Adam – Stokes în care se instalează un bloc total total atrio-ventricular şi sincopa apare atunci când frecvenţa ventriculară scade foarte mult, sau în intervalul dintre încetarea activităţii centrului atrioventricular şi preluarea comenzilor de către centrii ventriculari.

Scanned with OKEN Scanner

B. Hipotensiunile tranzitorii (acute)

Sunt consecința depășirii capacităților funcționale ale mecanismelor neuroreflexe de reglare a tensiunii arteriale și se produc ca urmare a hipovolemiei sau a diminuării acute a debitului sistolic.

➤ hipovolemiile acute uneori sunt absolute, instalate consecutiv pierderilor extravasculare de: sânge (hemoragii interne sau externe de diverse etiologii), plasmă (arsuri întinse, sindrom de strivire, peritonite, pancreatite acute necrotice și hemoragice) sau de lichide electrolitice (ocluzie intestinală, dilatație gastrică acută, diarei profuze, vărsături incoercibile, diureze mari de diverse cauze, sudorație excesivă). Alte ori hipovolemiile sunt relative, fiind consecința sechestrării intravasculare a unor cantități crescute de sânge (stările de șoc prin peritonite, traume, anafilaxie, sindrom de strivire în care sechestrarea sanguină are loc în special în sectorul microcirculației).

➤ Diminuarea acută a debitului sistolic poate fi datorită scăderii forței de contracție a cordului sau unor obstacole în umplerea sau evacuarea ventriculară.

Scăderea forței de contracție a miocardului poate fi produsă de miocardite acute (gripală, pneumonică, reumatică, septicemică), infarctul miocardic acut, stenoze aortice (valvulare, subvalvulare, supravalvulare) și mitrale, miocardiopatii secundare (lupus eritematos diseminat, poliarterită nodoasă, sarcoidoză, hemocromatoză).

Hipotensiunile arteriale sistemice datorită scăderii forței de contracție a miocardului au mecanisme variate de producere în miocarditele infecțioase sau toxice sunt consecința degenerării fibrelor miocardice sau al unor alterări profunde a metabolismului lor; în infarctul miocardic și în diversele afectări cronice miocardice sunt consecința distrugerilor miocardice și diminuării numărului de fibre active. Hipotensiunile instalate scut (miocardite infecțioase, infarct miocardic) sunt obișnuit severe, uneori însoțite de șoc cardiogen, în timp ce hipotensiunile consecutive unor afectări miocardice cronice sunt de obicei moderate sau chiar ușoare, din cauza intervenției mecanismelor compensatoare (bradicardie, vasoconstricție periferică).

Scăderea debitului sistolic prin obstacole în umplerea diastolică (stenoză mitrală, pericardită, tamponadă pericardică) sau în evacuarea ventriculară (stenoză sau coarctație aortică) este condiționată de gradul lezării valvulare și de timpul de când evoluează. La cei cu obstacole în umplerea ventriculară (stenoze), consecințele se fac simțite în special asupra valorii tensiunii sistolice (hipotensiune de debit) și se agravează progresiv prin strângerea stenozei, iar la cei cu pericardită exsudativă hipotensiunea, care face parte din sindromul de tamponadă pericardică,

Scanned with OKEN Scanner

se manifestă atunci când acumularea rapidă a exsudatului depăşeşte 250 ml şi afectează predominant presiunea sistolică.

C. Hipotensiunile cronice

Însoţesc o serie de afecţiuni endocrine, cardiace sau neurologice cronice care interferă la diverse nivele cu mecanismele de reglare a tensiunii arteriale. De obicei aceste hipotensiuni secundare cronice nu sunt prea severe deoarece prin acţiunea mecanismelor baroreceptoare este contracarată mai mult sau mai puţin tendinţa de scădere a tensiunii arteriale, excepţie făcând hipotensiunile de origine nervoasă în care sunt lezate mecanismele de control şi, ca urmare, adaptările hemodinamice la solicitări crescute se fac defectuos, în special adaptările la efort şi cele posturale – hipotensiunea ortostatică.

Hipotensiunea arterială din insuficienţele unor glande endocrine (adenohipofiză, corticosuprarenală, tiroidă, gonade) este datorită deficitului unor hormoni care deţin roluri importante în homeostaza tensională. Hipotensiunile endocrine au mecanisme diferite de producere, sunt de obicei moderate şi uneori se manifestă numai cu ocazia solicitărilor hemodinamice intense.

➤ Insuficienţa adenohipofizară, caracterizată prin deficitul tuturor hormonilor tropi, este consecinţa fie a extirpării chirurgicale a glandei, fie a unor afecţiuni distructive (necroză postpartum), tumori de vecinătate (craniofaringiom, meningiom) sau a unor tumori hipofizare (adenoame). Hipotensiunea este aproape constant prezentă, are un caracter în special sistolic şi este agravată de ortostatism şi efortul fizic.

➤ Insuficienţa corticosuprarenaliană cronică se însoţeşte aproape constant de hipotensiune sistolo – diastolică, cu valori obişnuite între 80 – 90 mm Hg pentru presiunea sistolică şi între 50 – 70 mm Hg pentru cea diastolică, valori care scad progresiv cu agravarea bolii şi sunt accentuate de ortostatism. Patogenia hipotensiunii este complexă, contribuind atât diminuarea forţei de contracţie a inimii – cordul este atrofic la fel ca în insuficienţele adenohipofizare - , cât şi diminuarea volemiei şi a rezistenţei vasculare periferice – consecinţe ale deficitului de mineralo – şi glucocorticoizi. Frecvent există şi tulburări de ritm datorită hiperkaliemiei, consecinţă a hipoaldosteronismului, care agravează şi mai mult hemodinamica.

➤ Insuficienţa tiroidiană provoacă de asemenea uneori hipotensiune arterială, din cauza creşterii rezistenţei vasculare (arteriolară) şi a diminuării întoarcerii venoase, contractilităţii şi tonicităţii miocardului.

➤ Miocarditele cronice, sechele ale unor miocardite acute sau consecinţe ale unor boli cronice infecţioase (tuberculoză, lues), se

Scanned with OKEN Scanner

însoţesc frecvent de hipotensiuni de obicei moderate, ca urmare a diminuării forţei de contracţie a cordului, fibrele miocardice lezate fiind înlocuite cu ţesut cicatriceal şi astfel scăzând forţa globală de contracţie. Hipotensiunea este sistolică (hipotensiune de debit).

➤ Valvulopatiile cronice, atât cele care crează obstacole la evacuarea ventriculului stâng (stenozele aortice), cât şi cele care diminuă umplerea ventriculară (stenoza mitrală), pot provoca hipotensiuni arteriale prin tulburări ale hemodinamicii intracardiace. Astfel în stenozele aortice strânse, mai ales, în cele calcificate, presiunea sistolică este normală. Dificultăţile hemodinamice apar mai ales cu ocazia necesităţilor de adaptare rapidă, când contractilitatea ventriculului stâng suprasolicitată nu poate creşte corespunzător necesităţilor şi apar manifestări ale deficitului irigaţiei centrale (lipotimii, sincope).

➤ Pericarditele constrictive evoluează obişnuit cu hipotensiune uşoară (presiunea sistolicăcuprinsă între 90 – 110 mm Hg, presiunea diastolică normală şi diferenţiala scăzută), prin diminuarea moderată a debitului sistolic, din cauza umplerii incomplete a ventriculilor în diastolă; de asemenea, aderenţele pericardului cu ţesuturile vecine tulbură eficienţa sistolei, ceea ce are ca urmare creşterea volumului rezidual, care contribuie suplimentar la accentuarea hipotensiunii.

➤ Medicaţia antihipertensivă dezorganizează temporar reflexele circulatorii, prin mecanisme variate, acţionând la diverse niveluri ale arcului reflex simpaticoadrenergic.

Acţiunea antipertensivă a acestor diverse droguri poate uneori să depăşească scopul urmărit şi să determine alterarea reflexelor circulatorii, manifestată mai ales prin *hipotensiune ortostatică.* Asemenea incidente apar uneori din cauza supradozării, dar alteori se por produce şi după doze terapeutice, în special la vârstnici, la cei cu boli cerebro – vasculare sau cu neuropatii periferice, la care circulaţia este controlată defectuos.

Anumite boli neurologice pot de asemenea altera reflexele baroreceptoare prin afectarea căilor sau centrilor vegetativi.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA CARDIOPATIEI ISCHEMICE

Cardiopatia ischemică desemnează un asamblu de tulburări cardiace acute şi cronice al căror substrat funcţional este reprezentat de un proces de insuficienţă coronariană. Noţiunea fiziopatologică de insuficienţă coronariană defineşte situaţiile în care se produce o discordanţă între necesităţile de oxigen ale miocardului şi posibilităţile reţelei arteriale coronariene de a le satisface. Alte sinonime ale acestei stări patologice sunt: *insuficienţă coronariană*, *cardiopatie coronariană aterosclerotică* ori *boală coronariană*. Se preferă termenul de C.I.

Definiţia (OMS): cardiopatia ischemică este o afecţiune cardiacă acută sau/şi cronică, ce rezultă din reducerea sau întreruperea aportului sanguin la miocard, în asociere cu procesele patologice din sistemul coronar. C.I. reprezintă peste 50% din cauzele de mortalitate iar frecvenţa sa este într-o continuă creştere începând cu al 2-lea deceniu al secolului 20, ca urmare a:

- unei creşteri "aparente" prin folosirea de rutină a înregistrării EKG dar şi printr-o
- creştere "reală" în legătură directă cu factorii de mediu, alimentaţie rafinată şi concentrată (creşterea caloriilor), stresul psihic şi ritmul vieţii moderne.

Insuficienţa coronariană se poate produce prin leziuni ale arterelor coronariene care diminuă irigarea miocardului, prin modificări ale metabolismului miocardic care necesită un consum crescut de oxigen sau prin combinaţia acestor două mecanisme principale.

Se pot diferenţia două mari categorii de cardiopatii ischemice (1962):

1. Cardiopatia ischemică **dureroasă** care se manifestă prin:
   - angină pectorală,
   - infarct miocardic acut,
   - sindroame intermediare;
2. Cardiopatia ischemică **nedureroasă** care se manifestă prin:
   - forme clinice *asimptomatice* (numai cu modificări EKG),
   - forme clinice *nespecifici* (moarte subită, tulburări de ritm şi conducere, insuficienţă cardiacă.

Manifestările nedureroase ale cardiopatiei ischemice realizează de fapt o miocardiopatie ischemică, în timp ce formele dureroase prezintă o manifestare clinică caracteristică: durerea precordială de tip anginos care conferă un caracter specific bolilor coronariene, de aceea frecvent sub termenul de cardiopatie ischemică se înţeleg formele dureroase de manifestare.

Scanned with OKEN Scanner

În prezent, este operațională, în clinică, clasificarea O.M.S. 1979, după care C.I. prezintă 5 forme de manifestare:

❶ Moarte subită (naturală, cu excepția accidentelor, sinuciderilor şi omucidelor) – "medically unattended deaths". Este moartea produsă instantaneu sau într-un interval de sub 24 ore de la debutul simptomelor sau semnelor acute. Infarctul miocardic acut ocupă 3/5 - ¾ dintre cauzele morții subite.

❷ Angină pectorală (forma dureroasă cel mai frecvent întâlnită):

- ➤ angina pectorală de efort (de novo, stabilă, agravată),
- ➤ angina pectorală spontană (de repaus, de decubit, de tip Prinzmetal),
- ➤ angina pectorală instabilă,
- ➤ angina pectorală intricată (cu boala ulceroasă, litiaza biliară, hernia diafragnmatică).

❸ Infarctul miocardic (acut şi vechi-sechelă),

❹ Insuficiența cardiacă şi

❺ Aritmii.

După cum se poate observa, diagnosticul de cardiopatie ischemică este numai un *diagnostic de etapă*, după care urmează stabilirea tipului şi formei clinice.

Bazele fiziopatologice ale diagnosticului

Cordul reprezintă 0,5% din greutatea corpului iar debitul coronar reprezintă 4% din debitul ventricolului stâng. Prin urmare, irigația miocardului este de 8 ori mai bogată pe unitate de țesut decât în restul organismului. Extracția O_2 din sânge, pentru miocard ca şi pentru muşchiul scheletic în activitate, este de 71% din cantitatea de oxigen din sângele arterial față de numai 22% cât este extracția pentru restul țesuturilor. De aici rezultă importanța deosebit de mare a unor coronare normale. Reducerea lumenului la 50% generează tulburări metabolice iar la 35%-20% determină apariția durerii anginoase în repaus şi în timpul nopții. Angorul nocturn poate fi produs de creşterea întoarcerii venoase care duce la creşterea presarcinei, la creşterea presiunii intramurale. De asemenea, noaptea, scade tensiunea arterială, scade debitul coronarian, apar vise, coşmaruri, care prin intermediul unor factori umorali declanşează criza anginoasă.

În condiții fiziologice există o mare diferență între fluxul coronarian în condiții bazale şi fluxul coronarian în condițiile unor necesități nutritive miocardice maximale, diferența dintre aceste două valori extreme constituind rezerva coronariană. În cazurile în care rezerva coronariană este atât de scăzută încât fluxul coronarian este

Scanned with OKEN Scanner

adecvat numai pentru necesităţile miocardice obişnuite, orice creştere a consumului de oxigen provoacă hipoxie sau anoxie miocardică cu răsunet clinic, electrocardiografic şi morfologic.

Durata şi intensitatea durerii sunt proporţionale cu durata şi intensitatea hipoxiei miocardice. Gravitatea hipoxiei miocardice depinde de amploarea leziunii coronariene, de rapiditatea cu care se instalează, de sediu şi de prezenţa unei circulaţii colaterale (dată fiind existenţa numeroaselor scurtcircuite arterio-venoase şi arterio-arteriale).

Microscopia electronică relevă alterări mitocondriale în cursul primelor minute de anoxie însă modificările biochimice şi anatomice nu devin ireversibile decât după un timp mai lung (20 minute).

Caracterul oxidativ al metabolismului miocardic explică intoleranţa acestuia la hipoxia prelungită. Sistarea fluxului sanguin într-o anumită zonă miocardică are ca urmare încetarea rapidă a metabolismului oxidativ mitocondrial şi a fosforilării oxidative, miocardul ischemic menţinându-şi numai câteva secunde contractilitatea prin metabolizarea anaerobă a rezervelor locale.

Consecutiv instalării metabolismului anaerob scad rezervele miocardice de ATP, CF, glicogen, citocromi şi se acumulează acid lactic, ADP, AMP, creatinină, fosfor anorganic, NADH, NADPH, concomitent apărând semne ECG de ischemie, leziune şi necroză. După 30 - 60 minute de la debutul ischemiei, miocardul încetează să se mai contracte atât din cauza epuizării rezervelor energetice celulare, cât şi din cauza că acidul lactic acumulat intracelular inhibă anumite reacţii ale glucolizei şi tulbură capacitatea Ca^{2+} de a activa contracţia fibrelor miocardice.

Menţinerea echilibrului ionic intracelular depinde de energia eliberată de ATP a cărui sinteză necesită un aport permanent de oxigen şi substanţe energogenetice; de aceea anoxia celulară instalată rapid după sistarea fluxului coronarian are ca rezultat o carenţă energetică care alterează "pompa de Na+ - K+". Consecutiv K+ şi Mg2+ ies din celule în lichidul interstiţial şi, în schimb, intră în celule Na+ şi apă.

Prin intensificarea acestor leziuni biochimice celulare se ajunge la leziuni morfopatologice ireversibile şi se constituie zona de necroză miocardică. Distrugerea celulelor miocardice este urmată de apariţia în sângele venos în cantitate crescută, o serie de enzime celulare ca: transaminaza – glutamic - oxalacetică (GOT), creatin fosfokinaza (CPK), lacticodehidrogenaza (LDT), beta - dehidroxibutiric dehidrogenaza (SHED).

Cele mai vulnerabile la hipoxie sunt straturile subendocardice ale ventriculului stâng, urmate de zona septului interventricular. Ca o consecinţă a tulburărilor metabolice, aproape întotdeauna există

Scanned with OKEN Scanner

modificări ECG. În cursul unui acces anginos apar semne de "ischemie subendocardică", de "leziune subendocardică", de ischemie subepicardică şi leziune subepicardică, iar în cursul unui infarct de miocard se asociază şi semne ECG caracteristice de "necroză".

O altă consecinţă a ischemiei miocardice este *hiperexcitabilitatea ventriculară* care stă la originea extrasistolelor, a tahicardiilor paroxistice, a flutterului atrial, a fibrilaţiei ventriculare.

În cursul ischemiei tranzitorii din angina de piept există o diminuare a contractilităţii miocardice încă din primele minute care succed obstrucţiei coronariene. Alterarea contractilităţii poate interesa numai porţiunea ischemică a miocardului, antrenând o asimetrie de contracţie şi scăzând eficacitatea sistolei ventriculare. Hipoxia cardiacă antrenează diminuarea complianţei ventriculului şi creşterea presiunilor telediastolice.

Durerea anginoasă, consecinţa anoxiei, se aseamănă ca patogenie cu cea din claudicaţia intermitentă. În angina pectorală, durerea apare în cursul anoxiei din cursul efortului muscular, dar dispare repede în repaus (Fig.50).

Scăderea fluxului coronar (normal 250 ml/min) se reflectă asupra metabolsimul cardiac (anaerobioză). Acidoza + PPS (pain producing substances) = metaboliţi patologici (catecolamine, histamină, bradikinină, TxA2, ROS, citokine) reprezintă stimulul chimic al durerii anginoase. Fibrele nervilor cardiaci aferenţi, iritaţi în cursul ischemiei miocardice, parcurg reţelele simpatice şi ajung în cea mai mare parte, prin ganglionul stelat, la segmentele medulare C8 – D4. Proiecţia durerii viscerale în dermatoamele inervate din aceleaşi segmente medulare ca şi organul dureros, face ca durerea coronariană să fie resimţită mai frecvent în jumătatea superioară stângă toracică decât în cea dreaptă şi de-a lungul marginei interne (cubitale) a antebraţului.

Acidoza şi PPS stimulează algoreceptorii miocardici (sunt situaţi perivascular subepicardic la nivelul plexului coronarian).

Excitaţia dureroasă plecată din miocard se transmite prin ramurile comunicante albe la rădăcinile spinale posterioare ale segmentelor C8 + (D1 – D4) ajungând la coarnele posterioare ale măduvei.

- unde generează *reflexe viscero-senzitive* exprimate prin iradierea durerii în regiunea cervicală, sternală, maxilară (dermataomele HEAD) conform teorii *durerii reflectate a lui Mackenzie*.
- Iradierea transmisă în coarnele anterioare produce reflexul viscero-motor –senzaţia de constricţie cardiacă
- Iradierea în tractul lateral declanşează reflexul viscero-simpatic (transpiraţia, tulburări vasomotorii)

Scanned with OKEN Scanner

- Prin tractul spino-talamic excitaţia este transmisă la talamus şi sistemul limbic, iar de aici la cortex – percepţia psihică a durerii

Intensitatea durerii depinde de gradul sensibilităţii la durere a individului.

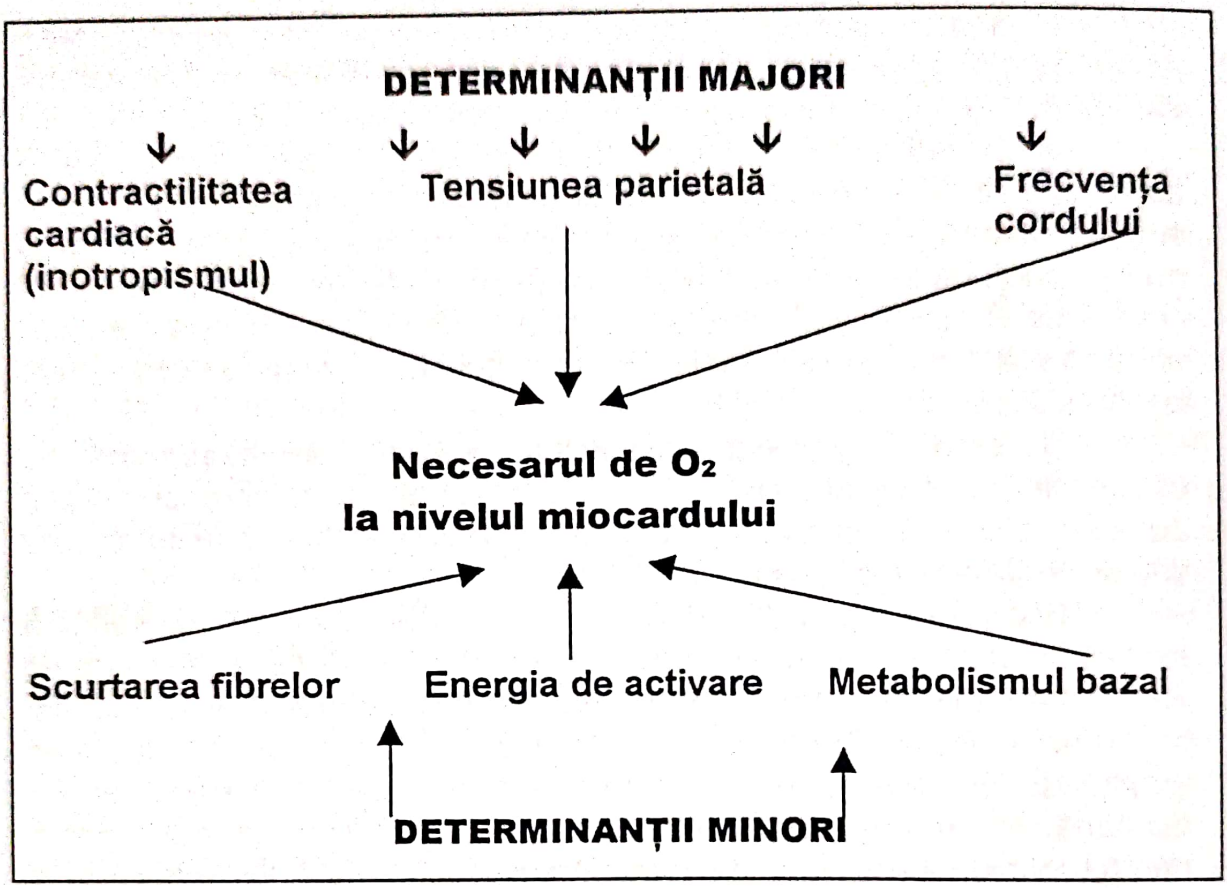


Fig.50 Factorii de care depinde necesarul de oxigen al miocardului

Ischemia cardiacă este expresia unui dezechilibru între aport şi consumul de oxigen, la nivelul miocardului. Extracţia de oxigen la nivel miocardic este practic maximală în repaus şi dependentă de fluxul coronarian, care permite modularea aportului. O modificare a acestui flux, secundar unor stenoze sau unui spasm coronarian va genera ischemie.

Sub aspect fiziologic, parametrii principali care controlează consumul miocardic de oxigen sunt:

- frecvenţa cardiacă;
- contractilitatea;
- tensiunea parietală (wall stressul sistolic)

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența cardiacă creşte consumul miocardic de oxigen (MVO_2) prin creşterea numărului de solicitări/unitatea de timp, dar şi prin creşterea contractilității, secundară creşterii frecvenței cardiace.

Contractilitatea este un alt determinant major al MVO_2, definită în practică prin variația presiunii intraventriculare în unitatea de timp.

Tensiunea parietală (wall stressul sistolic) se exprimă ca forța pe unitatea de suprafață (g/cm^2), fiind direct proporțională cu grosimea pereților ventriculari (legea lui Laplace).

În condiții normale presiunea sistolică aortică este egală cu presiunea sistolică intraventriculară, astfel încât presiunea arterială sistolică este utilizată ca index al wall stressului ventricular sistolic.

Presiunea intraventriculară în sistolă este direct proporțională cu postsarcina iar raza ventriculară este direct proporțională cu presarcina, astfel încât tensiunea parietală depinde atât de postsarcină cât şi de presarcină, rolul dominant revenind însă postsarcinii.

În afara anoxiei, mecanismul care declanşează criza anginoasă mai depinde şi de alți factori, a căror participare este dovedită de o serie de observații clinice şi de studii experimentale. Printre aceşti factori pe primul plan se situează spasmul coronarian, confirmat de arteriogramele coronariene. Este cunoscut faptul că o serie de factori spasmogeni ca: frigul, emoțiile etc, pot provoca constricția coronariană temporară. Prin spasm coronarian se încearcă să se explice morțile subite din angor în care la nivelul coronarelor nu se găsesc leziuni evidente, precum şi apariția crizelor anginoase care apar în repaus. S-a demonstrat şi existența unei secreții crescute de catecolamine, care măreşte necesitățile de oxigen ale miocardului, antrenând sau accentuând o hipoxie preexistentă.

S-au descris şi unele forme de "angor metabolic", printr-un defect de utilizare a substratului (anemii, deficit de lactico-dehidrogenază).

Etiopatogeneza ischemiei miocardice

În ischemia miocardică, pe lângă o aprovizionare tisulară insuficientă cu oxigen, este incriminată şi o tulburare în eliminarea metaboliților, produşi în condițiile unui metabolism celular modificat. Ischemia miocardică se instalează la subiecții cu cardiopatie ischemică consecutiv dezechilibrul dintre aportul de oxigen şi necesități în dauna necesităților . Factorii determinanți

❶ ***Factorii care scad aportul de oxigen la miocard*** (scăderea perfuziei coronariene prin):

- modificări anatomice ale vaselor coronariene
- factori funcționali şi asocierea lor

Scanned with OKEN Scanner

Modificări anatomice:

➤ ATS reprezintă 95 % dintre cauze (la nivelul trunchiurilor principale subepicardice) dar s-au descris cazuri cu coronare "permeabile". Fenomenul de *furt* arterial (devierea fluxului sanguin din zona ischemică către zone normale.

Disfuncția endotelială, pare a fi implicată major în producerea aterosclerozei, prin tulburările apărute în funcția celulelor endoteliale (tab. nr.VII) şi în bolile cardiovasculare (Fig.51).

Tabelul nr.VII – *Principalele funcții ale celulelor endoteliale*

- Barieră fizică (sau poartă de intrare);
- Unitate centrală pentru semnalele fiziologice.
- Menținerea hemostazei;
- Procesarea particulelor bogate în lipide.
- Sinteza moleculelor de adeziune celulară şi a factorilor de creştere;
- Reglarea tonusului vascular.

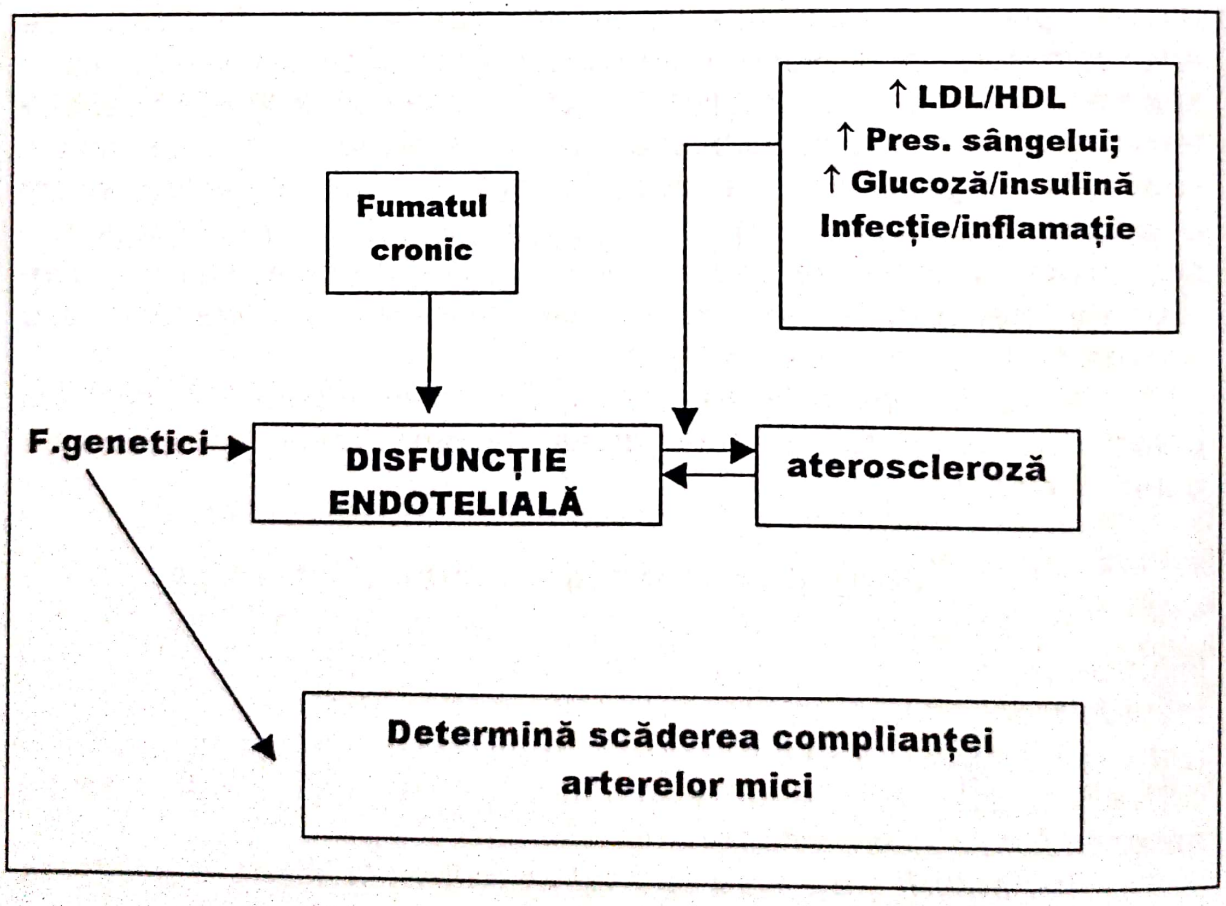


Fig.51: Factori importanți în instalarea disfuncției endoteliale şi a aterosclerozei

Scanned with OKEN Scanner

De regulă stenoza sau obstrucţia (în ateroscleroză) interesează anumite ramuri ale arterelor coronare, rezultând apariţia unei ischemii miocardice segmentare, o caracteristică a cardiopatiei ischemice.

Datorită marii rezerve coronariene, stenozele care reduc diametrul coronarian cu mai puţin de 50 % permit un debit de repaus normal şi o creştere normală a debitului coronarian în cursul efortului, iar ischemia miocardică este absentă. Când gradul stenozei atinge 50 – 80 %, debitul coronarian de repaus este menţinut dar la niveluri submaximale de efort apare ischemia miocardică.

Când gradul stenozei este peste 80 %, rezerva coronariană este aproape complet epuizată. La o reducere însemnată a lumenului coronarian (circa 90 – 95 %) ischemia miocardică este prezentă şi în repaus, ajungându-se de cele mai multe ori la apariţia necrozei miocardice. Majoritatea stenozelor coronariene sunt excentrice, prezentând intactă o porţiune a circumferinţei arteriale, zonă supusă unor influenţe vasodilatatoare sau vasoconstrictoare cu vasospasm coronarian şi cu agravarea consecutivă a gradului stenozei şi a ischemiei în teritoriul arondat.

➤ Coronarite infecţioase: scarlatină, difterie, febră tifoidă, gripă, endocardite bacteriene

➤ Embolii coronariene: tromboze, endocardite bacteriene

➤ Procese lezionale variate: trmbangeită obliterantă (boala Burger), periarterită nodoasă (prin îngroşarea pereţilor vasculari sau trombi)

➤ Anevrism disecant coronarian

➤ Anomalii coronariene: comunicări anormale cu zone în care presiunea este mai joasă (sinusul coronarian, artera pulmonară)

➤ Obliterarea ostiilor coronariene (sifilis şi ATS aortică)

➤ Afectarea vaselor mici coronariene intramiocardice

➤ Participarea arteriolelor în producerea necrozei miocardice (ϕ = 0,1 – 1 mm)

Consecinţa perturbării microcirculaţiei sunt perturbări reologice cu sludge patologic (agregarea intraarteriolară a hematiilor) cu rol trombogen. Aceeaşi zonă de ischemie miocardică poate fi produsă printr-o ocluzie unică a unei artere cornare mari sau a ramificaţiilor sale periferice după o "ploaie" de microembolii sau tromboze.

În peretele liber al ventricolului stâng în distribuţia arteriolelor se ţine seama de trei regiuni: epicardică, endocardică şi intramurală. Epicardul este străpuns de puţine arteriole dar ele reprezintă sursa majoră a circulaţiei colaterale prin anastomoze intercoronariene.

Numai arteriolele desprinse în unghi drept din ramurile mai mari epicardice străbat regiunea intramurală în întregime şi ajung în număr mic în regiunea endocardică.

Scanned with OKEN Scanner

Distribuţia anatomică clarifică modul în care mecanica ventriculară alterează fluxul sanguin coronarian. Sunt foarte mult afectate prin compresie ramurile subendocardice apoi cele intramurale şi numai într-o mică măsură arteriolele subepicardice.

Deoarece în timpul sistolei există obligatoriu o compresiune a două din cele trei zone de distribuţie a arteriolelor în peretele ventricolului stâng, substanţele sau cauzele care influenţează inotropismul (HTA, hipercatecolaminemie) pot influenţa semnificativ volumul şi viteza fluxului în arteriole.

Afectarea acestui flux poate deveni un factor critic în transformarea ischemiei miocardice în infarct sau a unei micronecroza într-un infarct larg, transmural.

Arteriolele septului interventricular sunt situate subendocardic pe partea dreaptă a septului şi trimit doar ramuri terminale care străpung oblic miocardul septal; nu există reţea anastomotică subendocardică pe partea stângă a septului. Majoritatea traiectului arteriolar se desfăşoară deci intramural, ceea ce explică consecinţele serioase ale compresiunii sistolice.

Există şi afecţiuni specifice ale vaselor arteriale cu calibru mic din circulaţia coronariană = medionecroza arteriolară (boală ereditară). Leziunea histologică primară este necroza mediei - procese reparatorii secundare – proliferare endotelială, hiperplazie intimală sau medie anarhică – micşorarea lumenului arteriolar.

Aceste date cu privire la structura arteriolelor şi relaţia dintre modificările acestora şi necroza miocardică clarifică:

- "coronarienilor cu coronare sănătoase"
- coronarografia normală la un individ cu IMA
- ischemia subendotelială a întregului ventricul (diferită de ischemiile locale, focale, mărturii ale ATS coronare)

Factori funcţionali (acţionează în mod tranzitoriu sau permanent)

➤ spasmul coronarian (mecanismul nu este bine cunoscut)

- stimularea alfa receptorilor adrenergici
- vasoconstricţie coronariană
- în repaus tonus vagal crescut ar permite ipoteza conform căreia spasmul ar declanşa crizele de AP prinzmetal
- spasmul ar fi implicat şi în AP de efort, infarct, moarte subită
- de cele mai multe ori spasmul apare pe un ATS (obstrucţie coronariană fixă) şi mai rar pe coronare indemne (obstrucţie coronariană dinamică). Deci cele două mecanisme obstrucţie fixă şi dinamică pot acţiona izolat dar de cele mai multe ori asociat.

Scanned with OKEN Scanner

➤ S-a emis ipoteza unei activităţi anormale a alfa receptorilor sau a unei susceptibilităţi individuale faţă de diverşi mediatori umorali (hipoxie, eliberare de adenozină, serotonină, prostaglandine, histamină).

➤ valvulopatiile:

a) stenoze aortice:
   - prin creşterea timpului de ejecţie ventriculară
   - prin scăderea timpului de scurgere în vasele coronare
   - prin hipertrofia VS
   - prin scăderea DC
   - prin embolii calcare

b) insuficienţă aortică:
   - scurgerea retrogradă a sângelui coronar în timpul diastolei
   - creşterea consumului O_2 prin creşterea presiunii intraparietale miocardice

c) stenoză mitrală:
   - scăderea DC
   - creşterea volumului telediastolic

➤ hipotensiunea arterială sistemică: colaps, şoc.

➤ hipertensiunea arterială pulmonară:
   - distensia AP – dureri toracice
   - debit cardiac scăzut

➤ modificări în conţinutul în O_2 al sângelui:
   - anemii severe: ↑γ şi ↓ fluxul coronar
   - creşte cantitatea de CO2 legat de hemoglobină (fumat)

➤ hipoxia de altitudine

❷ *Factori care cresc necesităţile miocardului în oxigen:*

- creşterea tensiunii intramiocardice: volum crescut de sânge, masă crescută miocardică, presiune intraventriculară
- factori care cresc postsarcina (HTA)
- factori care ↑↓starea de contractilitate a miocardului:
   - cu acţiunea inotropă (+): adrenalina, digitalina
   - cu acţiune inotropă (-): propranololul, procainamida
- frecvenţa cardiacă ↑ (↑ consumul de oxigen prin mărirea contracţiei, frecvenţă şi prin scăderea diastolei) - angină pectorală

În afara acestor factori cauzali, ce conduc la instalarea cardiopatiei ischemice, sunt luaţi în considerare şi *factori de risc* pentru această boală.

Scanned with OKEN Scanner

➤ *Nemodificabili*: vârsta, sexul, antecedentele familiale (boală coronariană);

➤ *Modificabili*: fumatul de ţigarete, dislipidemia, diabetul zaharat, hipertensiunea, obezitatea, inactivitatea fizică, factorii psihosociali (depresia, anxietatea, personalitatea de tip A – competiţie, ostilitate, angajare exagerată în muncă şi trăsăturile de caracter, izolarea socială şi stresul cronic). Această categorie de factori psihosociali contribuie semnificativ la patogeneza bolii arterelor coronare prin mecanisme fiziopatologice indirecte (dietă inadecvată, fumat) sau directe (neuroendocrine, activare plachetară).

Sindroamele coronariene dureroase (angina pectorală) pot fi clasificate (OMS 1979) în următoarele entităţi clinice:

1. <u>*Angină pectorală de efort:*</u>

➤ angină de efort *de novo* (debut < 1 lună)

➤ angină de efort stabilă (debut > 1 lună)

➤ angină de efort agravată (evoluţie brusc severă ca frecvenţă, durată).

Patogenia anginei pectorale de efort:

- fluxul coronarian este adecvat în repaus dar nu poate creşte în condiţiile creşterii necesităţilor metabolice
- scade capacitatea de vasodilataţie
- atacul ischemic se remite odată cu restabilirea echilibrului dintre aportul şi consumul de oxigen
- tulburările sunt reversibile (metabolice, funcţionale, hemodinamice şi electrocardiografice)

2. <u>*Angină pectorală spontană*</u>

➤ angină de repaus

➤ angină de decubit

➤ angină de tip Prinzmetal

Patogenia anginei pectorale spontane:

- spasm al unei artere coronare normale
- spasm al unei artere coronare ateromatoase
- spasm difuz coronarian

3. <u>*Angină pectorală instabilă*</u> (apariţia sau reapariţia unei angine de efort care, frecvent, precede cu cel puţin două săptămâni producerea IMA)
4. <u>*Angină pectorală intricată*</u> (în cadrul unor afecţiuni extracardiace)

- UG şi UD (boala ulceroasa),
- litiaza biliară cu colecistită cronică
- hernia diafragmatică

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia anginei pectorale intricate:
- boli ale aparatului digestiv declanşează criza la cei cu ATS
- crizele dureroase sunt mai frecvente, prelungite, se reduc puţin la nitroglicerină
- intervenţia chirurgicală reduce crizele de angor

Ischemia miocardică silenţioasă

Ischemia miocardică silenţioasă (vs cea simptomatică) este o entitate fiziopatologică încă controversată sub aspectul mecanismului său de producere. A fost demonstrat că acest tip de ischemie este întâlnită la pacienţii în vârstă cu cardiopatie ischemică, şi este însoţită de un prognostic slab şi risc înalt pentru moarte subită. De asemenea, a fost observat că cele mai multe episoade de ischemie silenţioasă sunt precedate de o creştere semnificativă a frecvenţei cardiace şi a presiunii sângelui. Din acest motiv se poate concluziona că modificările hemodinamice conduc la creşterea cererii de oxigen miocardic şi prin aceasta având rol determinant în geneza episoadelor de ischemie silenţioasă.

Sindroamele coronariene acute (angina instabilă, infarctul miocardic acut, cu undă Q sau non Q) au în comun acelaşi substrat fiziopatologic, în principal un proces evolutiv aterosclerotic la nivel coronarian, urmat de ruptura unei plăci vulnerabile pe care se suprapune formarea trombusului. Aproximativ 10 % din pacienţii cu angină instabilă dezvoltă IM în timpul primei luni, dar riscul acesta poate fi îndepărtat printr-un tratament adecvat care scade riscul la sub 4 %. La o obstrucţie coronariană completă rezultă un infarct miocardic cu undă Q, care este asociat cu un risc crescut de moarte.

Episoadele spontane de ischemie la pacienţii cu angină instabilă rezultă în mod predominant de la o reducere episodică a fluxului de sânge în coronare. Această reducere este cauzată prin efecte combinate fixe (placă aterosclerotică) şi dinamice (tromboză şi vasoconstricţie). Aceste episoade de ischemie miocardică şi reperfuzie din angina instabilă conduc la generarea:
- radicalilor liberi şi a speciilor de oxigen toxice;
- depresia activităţii antioxidante endogene (stress oxidativ), cu efect asupra funcţiei contractile a miocardului, a stabilităţii electrice, a vasodilataţiei mediate endotelial şi iniţierea coagulării.

Diagnosticul se pune pe bazele furnizate de anamneză prin care se descrie prezenţa durerii cardiace caracterizată prin: localizare, iradiere, intensitate, caractere afective, circumstanţele de apariţie şi

Scanned with OKEN Scanner

dispariție, durata crizei. Aceste caracteristici diferă cu forma clinică a bolii.

❶ Localizarea durerii: retrosternal în partea inferioară medie sau superioară a sternului

❷ Iradierea spre regiunea precordială cuprinzând difuz regiunea toracică anterioară indicată de bolnavi cu întreaga palmă. Sediul durerii poate fi şi în dreptul manubriului sternal, în regiunea superioară epigastrică, foarte rar în axila stângă. Uneori durerea este absentă în regiunea toracică şi este prezentă în una din zonele de iradiere. Caracteristica durerii anginoase este iradierea şi din zona retrosternală spre extremitatea cefalică (mandibulă, maxilar ca o strangulare), regiunea superioară a membrelor, regiunea abdominală superioară. Ea diferă de la individ la individ. El mai adesea iradiază în umărul stâng, brațul stâng, antebrațul şi ultimele două degete ale mâinii stângi. Deci are caracter centrifug.

❸ Intensitatea şi caracterul afectiv al durerii. Uneori durerea este insuportabilă. Caracterul afectiv este argumentat de diversitatea durerii de la bolnav la bolnav, descrisă ca o senzație de gheară, de arsură retrosternală, de presiune toracică etc. De cele mai multe ori ca o strângere, apăsare, rareori ca o sfâşiere sau rupere de torace. Alteori ca jenă retrosternală, disconfort, senzație de amorțeală, de slăbiciune.

❹ Condițiile de declanşare a durerii:

- Efort de o anumită intensitate cu sau fără purtarea unei greutăți.
- Emoție negativă sau mai puțin pozitivă. Se produc descărcări de catecolamine cu creşterea frecvenței a TA a activității inimii.
- Expunere la frig, mai ales iarna când se iese de la cald la frig: vasoconstricție generalizată, creşterea activității inimii.
- Digestiile laborioase, după mese copioase.
- Hipoglicemia, foame, insulină
  - prin scăderea substratului energetic
  - prin mecanisme metabolice şi vegetative corelate
- Tahicardiile sinusale (efort, emoții, exces de cafea, unele medicamente); prin creşterea activității inimii, prin reducerea diastolei şi a fluxului coronarian.
- Creşterea bruscă a TA
- Fumatul prin vasoconstricție cu creşterea rezistenței vasculare şi prin tahicardie
- Efort de defecare la constipați, efort de micțiune la prostatici, act sexual, prin reflexe condiționate.

Asocierea mai multor factori fac ca durerea anginoasă să fie mai frecventă, mai intensă, mai prelungită.

Scanned with OKEN Scanner

❺ Durata şi evoluţia durerii

1 – 15 minute. În timpul crizei durerea este în platou fără oscilaţii fără caracter pulsatil. Când depăşeşte 20 minute se poate instala o AP instabilă sau un infarct. În AP stabilă este tipic caracterul paroxistic intermitent al durerii. Accesul durează cât ţine efortul. Crizele pot fi zilnice, de mai multe ori pe zi, la intervale de luni. Frecvenţa este dependentă de severitatea leziunilor, numărul vaselor lezate şi modul de viaţă al bolnavului.

❻ Condiţii de dispariţie a durerii (toate condiţiile care scad munca inimii):

- repausul fizic
- repausul la pat, când crizele sunt persistente
- administrarea de nitroglicerină (în 1 –3 minute)

❼ Caractere negative ale durerii în AP:

- durerea nu se instalează deodată cu toată intensitatea
- durerea nu este pulsatilă
- durerea nu este însoţită de palpitaţii
- durerea nu se accentuează la palpare
- durerea nu este influenţată de mişcare, tuse, strănut
- durerea nu este influenţată de deglutiţie

Infarctul de miocard se caracterizează clinic printr-o durere toracică cu sediul şi iradiaţii asemănătoare sindromului anginos, însă care survine în repaus, are o mare intensitate, o durată neobişnuită şi se însoţeşte de hipotensiune, febră, leucocitoză, modificări electrocardiografice şi umorale caracteristice şi, uneori, stare de şoc.

Cauza cea mai curentă a cardiopatiei ischemice (90 – 95 %) este reprezentată de ateroscleroza arterelor coronare care produce rigiditatea, îngustarea şi ocluzia vaselor mari. Ischemia miocardică poate fi consecinţa şi a altor leziuni obstructive ale coronarelor (arterite sau embolii) sau a alterărilor hemodinamice din cursul unor valvulopatii aortice, a hipertensiunii arteriale ori a unor anomalii congenitale ale circulaţiei coronariene.

Infarctul de miocard prezintă o gamă întreagă de manifestări clinice şi bioumorale caracteristice, precum şi o serie de complicaţii grave, printre care şi şoc. Şocul cardiogen complică infarctele de miocard cu o frecvenţă de 10 – 20 % din cazuri, având o mortalitate de 85 – 95 %.

Distrugerea unui număr mic de celule miocardice nu are răsunet negativ asupra hemodinamicii, iar după ce necroza s-a transformat într-o mică cicatrice traseul ECG se normalizează şi funcţia cardiacă se restabileşte. Când în cursul infarctului este interesat şi septul

Scanned with OKEN Scanner

interventricular se constituie blocurile de ramură. Dacă este distrusă o mare parte din miocard sau ca urmare a unor infarcte repetate, se instalează insuficienţa cardiacă. Compensarea zonei miocardice distruse se realizează prin hipertrofia fibrelor musculare invecinate; dar dezvoltarea hipertrofiei este prejudiciată de insuficienţa coronariană. Ţesutul cicatriceal împiedică şi mecanic travaliul cardiac, dar dilataţia ventriculului stâng (care are loc întotdeauna) măreşte şi mai mult sarcina fiecărei celule rămase viabile. Se intalează insuficienţa miocardică de origine coronaro – sclerotică.

În cazul obstrucţiei bruşte a unei ramuri mai mari a arterelor coronare, durerea coronariană durează câteva ore – atât timp cât nu este întreruptă sensibilitatea dureroasă prin necroza nervilor din segmentul miocardic afectat. Dintre produşii de metabolism răspunzători de producerea iritaţiei terminaţiilor nervoase aferente, şi deci, de declanşarea durerii citäm: acizii lactic, piruvic, fosforic, la care se adaugă metaboloţii neacizi: histamina, adenozina, bradikinina, hipoxantina. O importanţă deosebită se acordă tulburărilor electrolitice care rezultă din creşterea permeabilităţii membranei celulare cu fuga de potasiu în spaţiul extracelular.

Şocul cardiogen prin infarct este în primul rând consecinţa prăbuşirii acute a activităţii contractile a miocardului, care antrenează diminuarea profundă şi rapidă a debitului cardiac, cu scăderea consecutivă a fluxului sanguin capilar sub nivelul critic necesar desfăşurării normale a metabolismului celular. Scăderea presiunii arteriale şi, în consecinţă a debitului coronarian, contribuie la agravarea şi extinderea zonei infarctizate, realizându-se un prim cerc vicios, la care se adaugă şi alţi factori agravanţi (aritmiile, acidoza).

Factorul determinat principal al şocului în infarctul de miocard este reprezentat de dimensiunile zonei de necroză ischemica miocardului, care atunci când depăşesc un anumit punct critic, determină prăbuşirea brutală a funcţiei contractile. Experimental se apreciază că atunci când 40 % din masa ventriculului stâng este lezată apare şocul. Aceasta ţine însă şi de starea funcţională a miocardului anterior infarctului.

La agravarea tulburărilor hemodinamice participă şi alţi factori cardiaci şi extracardiaci:

- disritmiile ventriculare sau atriale cu frecvenţa rapidă (tahicardia ventriculară, fibrilaţia sau flutterul atrial), blocurile atrio-ventriculare sau sino-atriale determină alterări suplimentare, diminuând debitul cardiac şi coronarian, agravând ischemia şi, respectiv, extinderea necrozei. Disritmiile pot fi însă şi consecinţa şocului, ca

Scanned with OKEN Scanner

urmare a alterării fluxului coronarian şi a metabolismului miocardic, consecutiv descărcărilor de catecolamine şi a eliberării de K+ cu creşterea excitabilităţii miocardice;

➤ asincronismul contracţiei ventriculare este rezultatul participării inegale a diverselor fibre miocardice la realizarea unei sistole ventriculare coordonate şi eficiente, din cauză că zona infarctizată este hipo- sau akinetică. Această alterare exercită efecte nefavorabile asupra contractilităţii miocardice;

➤ disfuncţia muşchilor papilari sau dilataţia inelului mitral determină o insuficienţă funcţională mitrală, care contribuie la diminuarea debitului cardiac şi a fluxului coronarian, favorizând extinderea necrozei;

➤ durerea intensă, spaima, anxietatea stimulează descărcările de catecolamine, diminuă întoarcerea venoasă şi, respectiv, debitele cardiac şi coronarian;

➤ hipovolemia determinată de vărsături, diaree, infecţii, hemoragii digestive, diverse acţiuni terapeutice (flebotomie, morfină sau diuretice), precum şi sechestrarea sângelui în sectorul microcirculaţiei, pot de asemenea diminua debitul cardiac cu consecinţele amintite;

➤ debitul cardiac este influenţat şi de reflexe depresoare declanşate de impulsuri din zona necrozată şi de hipoventilaţia care agravează suplimentar carenţa de oxigen la nivelul ţesuturilor, iar la nivelul cordului favorizează disritmiile şi extinderea necrozei.

Bruschetea prăbuşirii debitului cardiac reprezintă pentru organism o agresiune acută, determinând mobilizarea unor mecanisme de urgenţă vegetativo – endocrine. Centralizarea circulaţiei, cu creşterea rezistenţei vasculare periferice, tinde să corecteze tulburările hemodinamice, pentru a menţine o irigaţie satisfăcătoare a organelor viatale, dar cu preţul diminuării mai mult sau mai puţin severe a fluxului sanguin în anumite teritorii de importanţă vitală mai redusă.

În cazul în care forţa contractilă a miocardului este mult diminuată datorită întinderii zonei de necroză, sau forţa contractilă nu poate fi menţinută din cauza suprasolicitărilor determinate de creşterea rezistenţei vasculare periferice, sau când reacţiile vasculare periferice sunt necorespunzătoare, debitul cardiac scade sub un anumit nivel critic şi se instalează şocul cardiogen.

În şoc, hiperproducţia de acid lactic agravează metabolismul fibrei miocardice şi îngrădeşte acţiunea mecanismelor de reglare. Acidoza lactică din şoc acţionează ca un coeficient patogenic secundar, favorizând evoluţia spre ireversibilitate, deoarece inhibă efectele catecolaminelor, diminuă debitul cardiac şi presiunea arterială sistemică şi stimulează apariţia aritmiilor – în special a fibrilaţiei ventriculare.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENŢEI CARDIACE

În ultimii 10 ani s-au făcut progrese considerabile privind înţelegerea etiopatogenezei insuficienţei cardiace, în scopul îmbunătăţirii tratamentului acestei afecţiuni. Descoperirea în timp util (şi o terapie adecvată) a celor mai comuni precursori ai insuficienţei cardiace (HTA, ateroscleroza), oferă speranţe pentru reducerea morbidităţii şi mortalităţii prin insuficienţă cardiacă.

Insuficienţa cardiacă este considerată în unele ţări dezvoltate industrial o problemă majoră de sănătate. Actualmente, se susţine că înaintarea în vârstă a subiecţilor conduce şi la moartea progresivă şi individuală a unor celule cardiace. Prin miocitele eliminate se ajunge la o încărcare funcţională a celulelor rămase, iar când această încărcare devine excesivă, se poate instala insuficienţa cardiacă. Aceste date explică de ce persoanele în vârstă au o prevalenţă crescută în a dezvolta insuficienţă cardiacă. Insuficienţa cardiacă este o stare patologică progresivă, uneori reversibilă dar cu evoluţie finală fatală. În perioada în care se instalează insuficienţa cardiacă multe miocite au murit sau sunt serios şi ireversibil deteriorate iar compromiterea funcţională a acestor celule conduce la un prognostic nefavorabil pentru subiect.

Cercetarea fundamentală continuă să fie absolut necesară în înţelegerea mecanismelor de bază ce privesc insuficienţa cardiacă; este încurajată dezvoltarea tehnicilor care stimulează diviziunea ordonată a miocitelor normale (diviziunea miocitelor se opreşte în inima foetusului, imediat după naştere) sau neoformarea vaselor coronare de calibru mic (angiogeneza) care ar putea interveni decisiv în prevenirea şi tratarea insuficienţei cardiace. La a 70-a Sesiune Ştiinţifică AHA (American Heart Association Orlando, 1997) cercetătorii au prezentat pentru prima oară utilizarea genelor la producerea angiogenezei. Dintre factorii posibili implicaţi în dezvoltarea circulaţiei colaterale sau a angiogenezei la om se pot enumera: adenozina, factorul de creştere derivat din plachete, factorul de creştere pentru fibroblaşti, factorul de creştere β transformat şi factorul de creştere a endoteliului vascular.

SUBSTRATUL MORFOFUNŢIONAL AL INSUFICIENŢEI CARDIACE

La baza contracţiei fibrei miocardice stau procesele biochimice de producere, înmagazinare şi utilizare a energiei. Fibrele miocardice sunt unităţi morfofuncţionale la nivelul cărora se transformă energia chimică în energie mecanică. Procesul de transformare în energie

Scanned with OKEN Scanner

mecanică, raportat la totalitatea energiei chimice consumate (randamentul), este de 65 %. Orice scădere în randamentul activităţii cardiace denotă o tulburare în metabolismul cardiac.

Celulele musculare cardiace au o membrană (sarcolemă), protoplasmă (sarcoplasmă), un nucleu situat central, un sistem de miofibrile şi un reticul sarcoplasmic. La capetele de juxtapunere a celulelor, sarcolema îmbracă un aspect special, devenind disc intercalar, limita celulară ultraspecializată în vederea transmiterii impulsului de la o celulă la alta.

Elementul contractil al celulei miocardice îl constituie miofibrilele. Fiecare miofibrilă este divizată transversal în unităţi structurale, numite sarcomere, iar acestea sunt separate între ele prin benzile Z. lungimea sarcomerului variază, în raport cu gradul contracţiei sau întinderea muşchiului (Fig. 52).

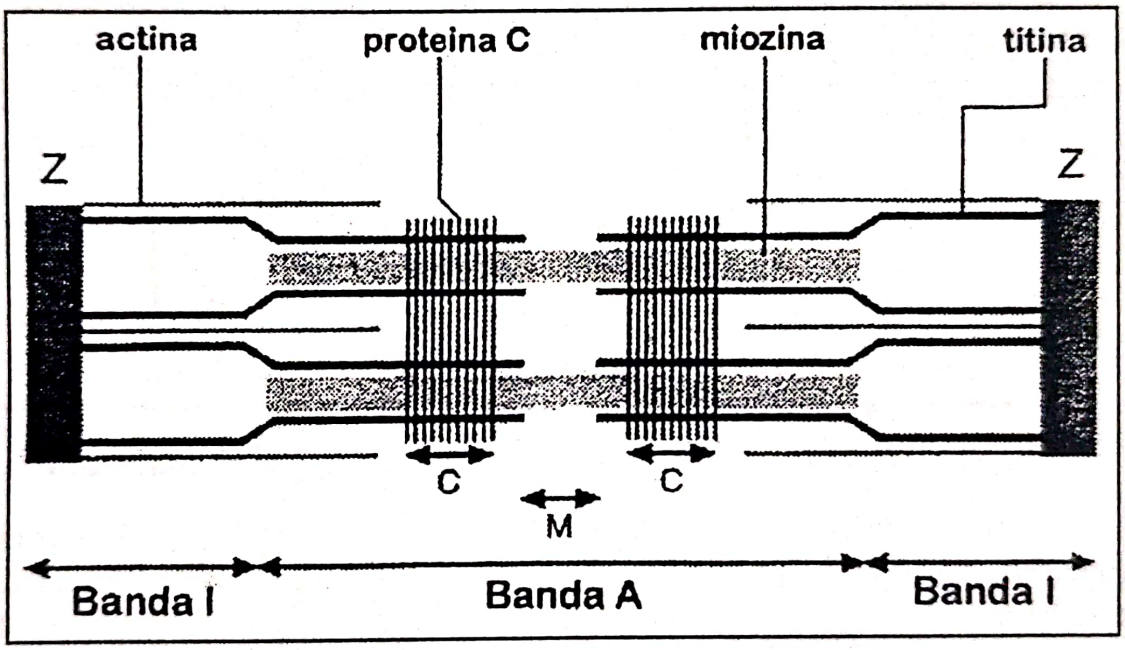


***Fig.52**: Aspectul sarcomerului*

Fiecare miofibrilă este constituită dintr-un mănunchi de miofilamente (aproximativ 200 – 100), care sunt de două tipuri: groase (miozină), cu diametru 100 Å şi lungimea de 1μ şi subţiri (actină), cu diametrul 50 Å şi lungimea de 1,5 μ. În fiecare sarcomer, filamentele subţiri pleacă de la benzile Z spre centru, în timp ce filamentele groase ocupă centrul, fără a ajunge până la capătul sarcomerului, adică în benzile Z. La locul de întâlnire, filamentele se întrepătund pe un anumită distanţă, din această aşezare rezultând acţiunile sarcomerului. Spaţiile de lângă benzile Z sunt constituite numai din filamente subţiri (banda I

Scanned with OKEN Scanner

isotropă luminoasă-clară), centrul sarcomerului (banda H) cuprinde numai filamentele groase, iar în zonele intermediare (A) (anisotrope) se întrepătrund ambele tipuri de filamente. Filamentele groase sunt alcătuite din miozină, iar cele subţiri din actină. Filamentele groase emit din loc în loc, la intervale de către 400 Å mici punţi transversale, în formă de ghiare. Fiecare filament subţire este conectat cu trei filamente groase adiacente, printr-un număr de 53 punţi de miozină, prin care se raelizează o interacţiune mecanică şi chimică. În repaus, punţile de miozină sunt libere şi muşchiul este relaxat. Când muşchiul intră în activitate, filamentele groase de miozină se agaţă de cele subţiri prin punţile respective, realizând complexul actomiozinic (Fig. 53).

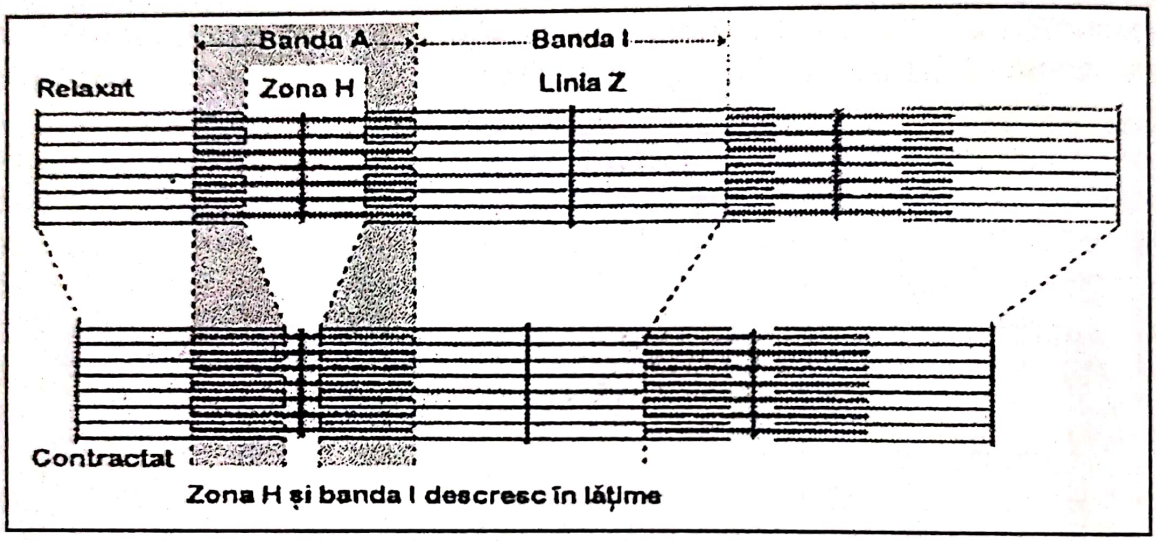


Fig. 53: Scurtarea sarcomerului în timpul contracţiei musculare

Filamentele groase trag filamentele subţiri spre centrul sarcomerului, determinând astfel o mişcare de alunecare a acestora şi în consecinţă scurtarea sarcomerului. Cu cât se formează mai multe punţi, cu atât contracţia este mai puternică. Aceasta ţine de lungimea optimă a sarcomerului, care permite intrarea în contact a actinei cu mai multe zone active din miozină. În timpul contracţiei benzile I se scurtează, în timp ce benzile A nu-şi modifică dimensiunile (lungimea); membranele Z se apropie una de alta. Forţa de concentraţie depinde de lungimea iniţială a sarcomerului. Lungimea sarcomerului la care lucrul mecanic este maxim este de 2,2 μ. Forţa de contracţie scade cu atât mai mult cu cât lungimea sarcomerului se depărtează mai mult de cea optimă, fie în sensul întinderii lui excesive, fie în sensul unei insuficiente alungiri – în ambele cazuri relaţia lungime - forţă fiind anormală.

Relaţia tensiune – lungime, stabilită pe fibra cardiacă izolată, constituie baza ultrastructurală a legii Starling.

Scanned with OKEN Scanner

Sarcozomii (mitocondriile) – sediul procesului de fosforilare oxidativă sunt organite celulare bine individualizate care se află în contact strâns cu miofilamentele. În fibra miocardică mitocondrille tind să formeze coloane prin aşezare cap la cap, ceea ce le conferă o suprafaţă largă de contact cu miofibrilele adiacente. Bogăţia celulei în sarcozomi rapiditatea refacerii materialelor necesare contracţiei în fibra miocardică şi, respectiv infatigabilitatea relativă a muşchiului cardiac.

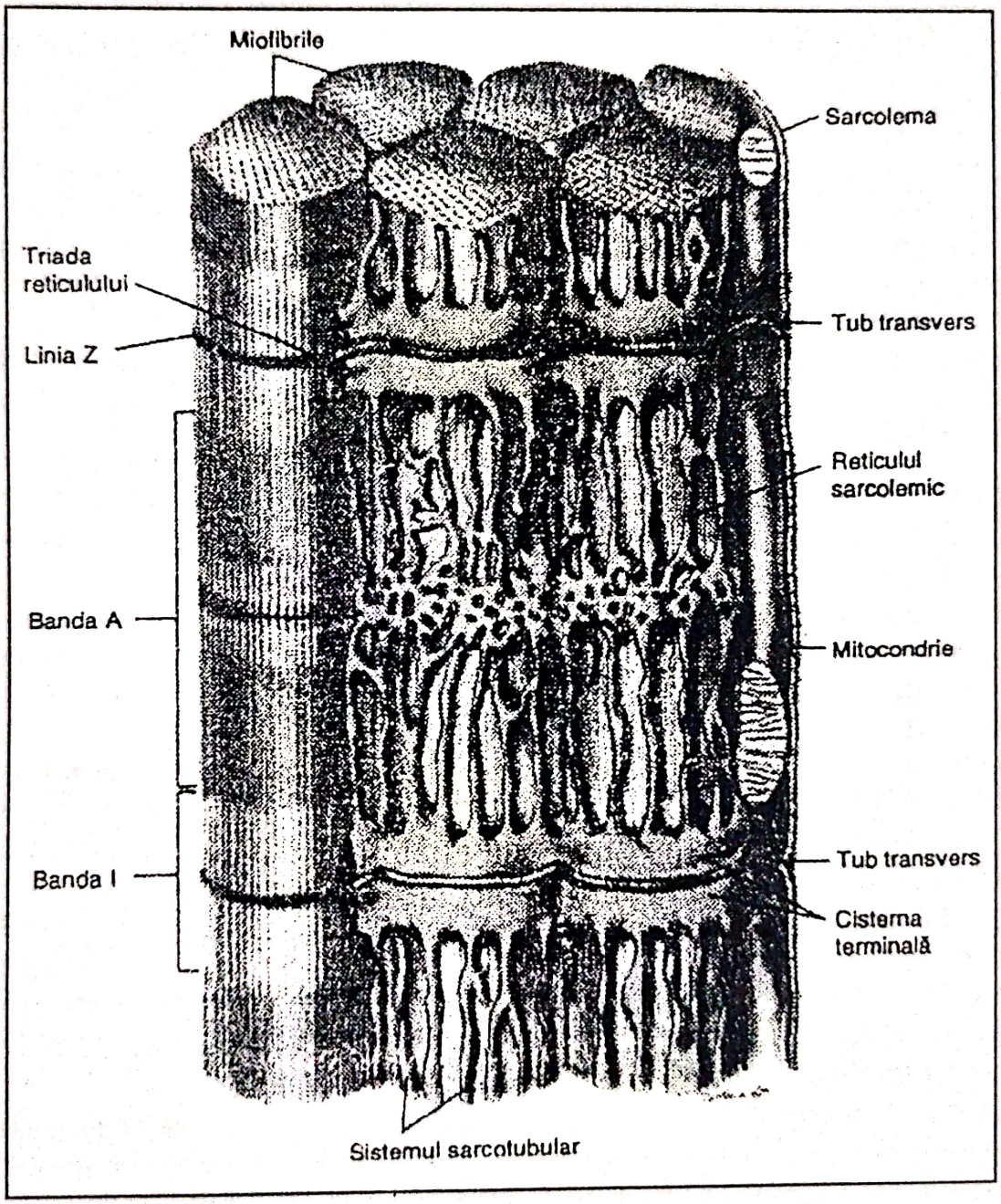


***Fig. 54**: Sistemul tubilor transversali-reticul endoplasmic* Tubii transversali comunică cu exteriorul membranei celulare şi se termină prin cisterne dilatate (după Fawcett, Textbook of Histology, 1986)

Scanned with OKEN Scanner

Reticulul sarcoplasmic este un sistem de canale anastomozate înglobând în ochiurile sale miofibrilele. Fig.54 ilustrează câteva miofibrile înconjurate de sistemul *tubi transversali-reticul sarcoplasmic*.

Reticulul prezintă două componente distincte:

➤ prima longitudinală, constituită dintr-un sistem tubular membranos, în contact strâns cu suprafaţa sarcomerului, dispus paralel cu miofibrilele şi care se termină în nişte formaţiuni dilatate numite cisterne terminale, ce sunt alipite de tubii T.

➤ Tubii transversali sunt foarte înguşti şi merg către miofibrile. Ei încep la nivelul membranei celulare şi penetrează complet fibra musculară dintr-o parte până în partea opusă. Având originile la nivelul membranei celulare, tubii T se deschid la exterior (sunt plini cu lichid extracelular). Cu alte cuvinte, tubii T reprezintă prelungiri interne ale membranei celulare externe. Aşa se explică răspândirea potenţialului de acţiune, atât pe suprafaţa membranei cât şi în profunzimea fibrei musculare, prin tubii T. Una dintre particularităţile deosebite ale reticulului sarcoplasmic constă în concentrarea foarte mare a ionilor de calciu a acestora şi că eliberarea acestor ioni se realizează atunci când tubul T adiacent este excitat (Fig. 55).

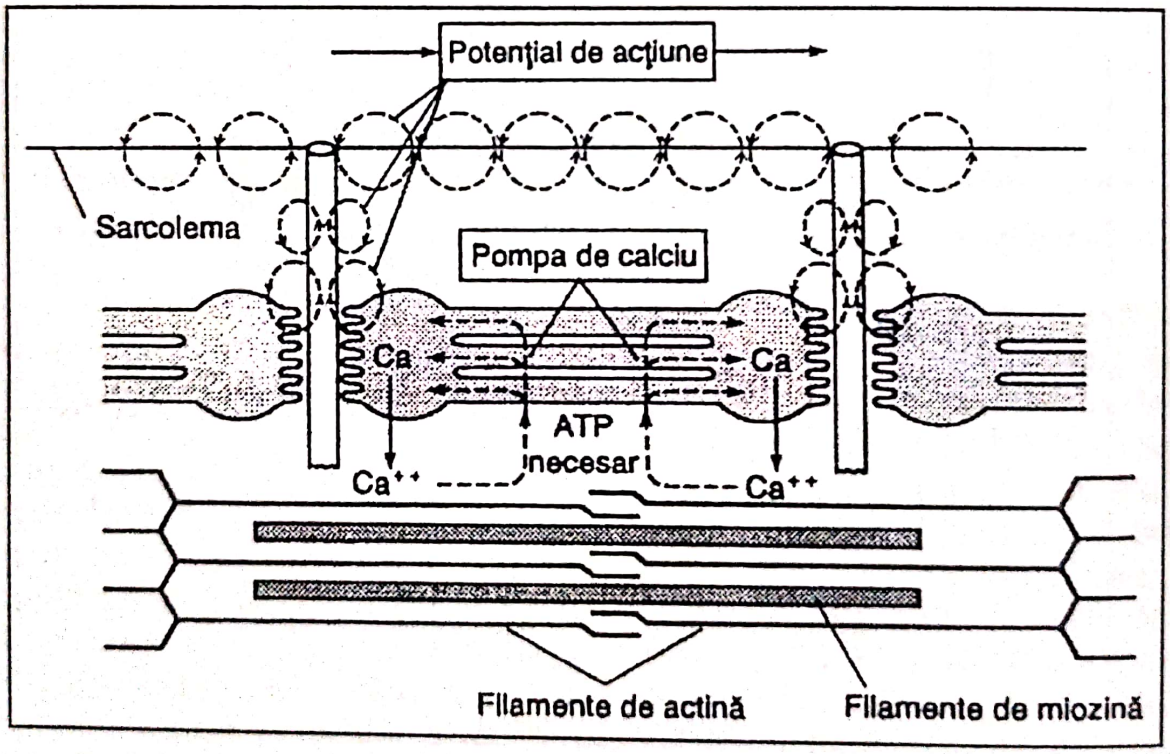


***Fig.55**: Cuplajul excitaţie-contracţie în muşchi arată cum potenţialul de acţiune determină eliberarea ionilor de calciu din reticulul endoplasmatic şi apoi cum are loc recaptarea ionilor de calciu de către o pompă de calciu (după Guyton A, Fiziologie, ediţia a 5-a, 1997)*

Scanned with OKEN Scanner

Semnalul produce deschiderea bruscă a unui mare număr de canale de calciu existente în membranele cisternelor terminale şi ale tubilor longitudinali adiacenţi. Aceste canale rămân deschise numai câteva milisecunde. În acest interval sunt eliberaţi în sarcoplasma ce înconjoară miofibrilele (citosol), ionii de calciu responsabili pentru contracţia musculară.

Ca^{2+} este depozitat sub membrana reticulului sarcoplasmic, proces facilitat de prezenţa ATP-azei în anumite zone ale membranei, în prezenţa unei concentraţii de fosfolipide care îi conferă o activitate enzimatică optimă. Fiecare moleculă de ATP-ază necesită 30 molecule de fosfolipide pentru a-şi exercita activitatea optimală. Fiecare moleculă de ATP-ază hidrolizată facilitează pătrunderea şi depozitarea a doi atomi de Ca. În cursul insuficienţei cardiace reticulul sarcoplasmic îşi pierde proprietatea de a capta şi stoca Ca^{2+}, ceea ce duce la o contracţie defectuoasă.

La nivelul sarcoplasmei bogate în granule de glicogen, se desfăşoară procesele de glicoliză anaerobă.

În ultimă analiză, contracţia musculară se realizează prin modificarea bruscă a formei macromoleculelor proteice care alcătuiesc fibrila miocardică (miozina şi actina).

Miozina este o macromoleculă fibroasă, combinată cu Mg^{2+}, posedând totodată o mare capacitate de a capta şi alţi ioni (K^+ şi Ca^{2+}).

Actina se găseşte sub formă globulară (actina G), cu greutate moleculă mică, de ea fiind legată majoritatea calciului muscular. Această formă este instabilă, polimerizându-se în timpul contracţiei, în prezenţa Mg^{2+} şi ATP, în actina "F"(fibroasă). Actina este constituită din două helixuri între care se găsesc în asociaţie intimă, două proteine modulatoare: tropomiozina şi troponina. Troponina conţine un receptor proteic pentru legarea specifică a calciului, formând un complex troponină – Ca^{2+}, care activează procesul contractil. Sub influenţa acestui complex troponină – Ca^{2+}, în prezenţa Mg^{2+}, se activează ATP-aza din molecula de miozină, care scindează ATP în ADP şi fosfat, cu eliberare de energie. Eliberarea explozivă de energie duce la unirea actinei cu miozina prin formarea unor punţi reversibile, rezultând forţe mecanice care provoacă scurtarea sarcomerului. Cu cât se formează mai multe punţi, cu atât contracţia este mai puternică. Aceasta ţine de lungimea optimă a sarcomerului care permite intrarea în contact a actinei cu mai multe zone active din miozină.

Decontracţia se caracterizează prin reacţii inverse: complexul troponină – Ca^{2+} se disociază, troponina se uneşte cu tropomiozina, formând un sistem tropomiozină – troponină cu rol inhibitor asupra contracţiei; Ca^{2+} sunt captaţi şi acumulaţi în reticulul sarcoplasmic,

Scanned with OKEN Scanner

punţile dintre actină şi miozină se desfac, actomiozina se disociază, iar ADP este retransformat în ATP, proces însoţit de consum de energie.

La nivelul muşchiului cardiac predomină procesele aerobe, în muşchiul scheletic cele anaerobe (glicolitice). Dependenţa inimii de O_2 şi marea sa capacitate de a consuma O_2 o dovedeşte concentraţia mică în O_2 a sângelui venosdin sinusul coronarian (5 – 7 % volume faţă de 14 % volume în sângele venos sistemic). Miocardul, spre deosebire de muşchiul scheletic, nu poate contracta datorie de oxigen şi de aceea obstrucţia unei ramuri a arterelor coronare are grave repercursiuni asupra activităţii miocardice. Deşi ca masă inima nu reprezintă decât 0,4 % din greutatea corporală, ea primeşte prin arterele coronare 5 % din totalitatea debitului cardiac.

Adaptarea inimii la nevoile de oxigen se face prin:

- vascularizaţia excepţional de bogată (fiecare fibră fiind adiacentă unei sau mai multor capilare);
- miofibrilele nu sunt complet separate de capilare prin sarcolemă;
- fibrele miocardice conţin un bogat echipament enzimatic oxidativ (citocromi, succinicdehidraze);
- mitocondriile prezintă un număr mai mare de creste pe unitatea de suprafaţă şi la nivelul lor se găsesc enzimele ciclului Krebs, care catalizează procesele de fosforilare oxidativă.

În condiţii bazale combustibilul major pentru producerea energiei necesare contracţiei cardiace este glicogenul provenit din glucoza sanguină; dar miocardul foloseşte şi alte substraturi şi, în special, acizii graşi. În efortul intens s-a constatat o utilizare crescută a lactatului şi piruvatului în timp ce în inaniţie şi acidoză se utilizează corpii cetonici.

Glucoza, acizii graşi, piruvaţii, lactaţii, aminoacizii sunt mai întâi catabolizaţi pe căile intermediare obişnuite până la acetilCoA. Gruparea acetil se condensează cu o moleculă de acid oxalacetic pentru a forma acidul citric, care este degradat în ciclul Krebs. Funcţionarea ciclului Krebs este răspunzătoare pentru 90 % din energia pe care o utilizează miocardul.

Energia rezultată din procesele oxidative, înmagazinată sub formă de legături fosfat macroergice, este ulterior eliberată în funcţie de nevoile energodinamice ale miocardului, sub acţiunea ATP-azei, de la mitocondrii către fibrilele de actomiozină în timpul contracţiei – moment în care energia chimică se transformă în lucru mecanic.

În fibra musculară, sistemul fosfatmacroergic este reprezentat de acidul adenozintrifosforic (ATP) şi acidul adenozinmonofosforic.

Scanned with OKEN Scanner

Stimulul transformării ATP-ului în ADP şi al eliberării de energie îl constituie acetilcolina, eliberată în cursul depolarizării membranei celulare.

Un important sistem reglator intracelular în muşchiul cardiac îl constituie cAMP (3,5-adenozinmonofosfat), sintetizat în sarcoplasmă din ATP, prin stimularea enzimei adenilciclază din sarcolemă şi membranele transtubulare. Activitatea adenilciclazei este crescută sub influenţa catecolaminelor şi a glucagonului, care acţionează prin intermediul stimulării beta-receptorilor, precum şi a hormonilor tiroidieni care acţionează direct asupra adenilciclazei. cAMP intervine în modularea contracţiei cardiace, pe de o parte, influenţând transportul calciului la nivelul structurilor intracelulare prin activarea enzimei protein – kinază şi, pe de altă parte, stimulând glicoliza aerobă.

Hipoxia miocardului provoacă o scădere rapidă a capacităţii funcţionale a muşchiului cardiac, în primul rând prin efectul pe care-l are asupra fosfatului macroergic. Cantitatea de ATP scade, iniţial cu creşterea ADP şi a AMP, pentru ca o dată cu prelungirea anoxiei să diminueze şi aceşti produşi. Ca urmare a scindării ATP – ului sporeşte concentraţia fosfatului anorganic. Glicogenul dispare rapid din muşchiul anoxic, paralel cu activarea enzimelor glicolitice. Eficienţa muşchiului cardiac scade. Concomitent creşte concentraţia acidului lactic, care, împreună cu alţi produşi intermediari ai glicolizei, se acumulează în fibra miocardică. La acestea se asociază modificări ale pH-ului şi astfel posibilitatea de supravieţuire a inimii anoxice scade. Alterarea oricărei verigi a sistemului de enzime care catalizează producerea de energie poate provoca o diminuare a ei.

Marea majoritate a insuficienţelor cardiace se caracterizează din punct de vedere metabolic printr-o insuficientă utilizare a energiei. Aceasta poate fi consecinţa unei alterări ipotetice a proteinei contractile, fie primară (în orice leziune miocardică anatomică sau biochimică), fie secundară unei suprasolicitări a fibrei miocardice, ca în insuficienţa cardiacă hemodinamică.

În insuficienţele cardiace hemodinamice, care au la bază un deficit de eliberare şi utilizare a energiei, s-a constatat că energia totală eliberată (calculată după consumul de oxigen) este normală, însă travaliul mecanic efectuat este mai mic, deci, scade transformarea energiei în travaliu util.

Faza utilizării energetice include mecanismul prin care legăturile macroergice ale ATP furnizează energia pentru procesul contractil şi pentru procesele de sinteză a proteinelor structurale cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea contractilă a miocardului depinde şi de mediul electrolitic, care poate afecta fie reacţiile enzimatice de la nivelul membranelor, fie distribuţia încărcării electrice la suprafaţa coloizilor.

Dezechilibre ionice (creşterea intracelulară a Na+ şi scăderea K+) ar putea explica în unele cazuri proasta utilizare a energiei de către proteina contractilă. K^+ intervine în fenomenele de depolarizare şi repolarizare a membranei celulare, favorizând transmiterea excitaţiei de la membrana celulară până la nivelul miofibrilelor cu o viteză maximă şi creează un gradient de cele două părţi ale membranei celulare; de asemenea K+ favorizează polimerizarea actinei şi unirea ei cu miozina, creând un mediu optim pentru acţiunea ATP-azei. Concentraţia intracelulară de K+ are rol important în fosforilarea creatinei şi a acidului adenozin trifosforic, verigi importante în transferul energiei contracţiei. În consecinţă, perturbările echilibrului potasic ar putea compromite activitatea fibrelor miocardice.

Ca^{2+} acţionează asupra excitabilităţii neuromusculare favorizând sistola fiind implicat şi în procesul de cuplare excitaţie – contracţie, după eliberarea lui din membranele reticulului sarcoplasmic. Forţa de contracţie se măreşte odată cu creşterea concentraţiei Ca^{2+} extracelular şi prin prelungirea duratei fazei de depolarizare, factor ce permite ca mai mult Ca^{2+} să intre în celulă. Relaxarea este dependentă de prezenţa unui sistem activ de transport în membranele celulare pentru restabilirea Ca^{2+} extracelular. Semnalul activator reprezentat de potenţialul de acţiune şi de curenţii ionici se propagă de-a lungul sarcolemei excitabile şi se răspândeşte în interiorul fibrei prin sistemul "T" al reticulului sarcoplasmic. Ca^{2+} eliberat din membranele şi cisternele reticulului sarcoplasmic traversează membranele sub forma unui complex solubil şi se depune în vecinătatea miofibrilelor.

Diametrul crescut al fibrelor şi îngroşarea miofibrilelor pot îngreuna cuplarea excitaţie-contracţie fie reducând cantitatea de Ca^{2+} disponibil pentru sistemul contractil, fie alungind distanţa peste care trebuie să acţioneze Ca^{2+}. Se presupune că efectul inotrop al noradrenalinei şi al glucagonului s-ar datora creşterii depozitelor de Ca^{2+} din sistemul sarcotubular prin activarea unei adenilciclaze locale. Cum în insuficienţa cardiacă conţinutul miocardic de noradrenalină este redus este posibil ca şi acest mecanism să intervină cu o pondere în diminuarea contractilităţii fibrei miocardice.

Scanned with OKEN Scanner

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Definiţie. Principalele funcţii ale inimii sunt cele de preluare a sângelui din sistemul venos, de trimitere a acestuia în plămâni pentru oxigenare şi apoi prin pompare (sânge oxigenat) spre toate ţesuturile din organism. Când aceste funcţii sunt modificate substanţial se ajunge la insuficienţă cardiacă considerată calea comună finală pentru toate formele de boală cardiacă. Prin urmare, insuficienţa cardiacă poate fi definită ca o *stare patologică caracterizată prin incapacitatea inimii de a asigura un debit sanguin adecvat ţesuturilor iar manifestările cardinale ale acesteia sunt dispneea, intoleranţa la efortul fizic, cianoza şi edemul.*

Spre deosebire de insuficienţa cardiacă, insuficienţa circulatorie are o sferă mult mai largă ce include incapacitatea aparatului cardiovascular de a asigura un flux de sânge adecvat ţesuturilor ca urmare a alterării:

- componentei centrale (inima) şi/sau a
- componentei periferice (pat vascular sau volum sanguin).

În condiţii de solicitare extremă, când necesităţile tisulare nu pot fi acoperite (la sportivi în competiţie) chiar şi o inimă sănătoasă poate deveni insuficientă.

Insuficienţa cardiacă se poate datora alterării funcţiei:

❶ sistolice, prin
- ➤ scăderea contractilităţii miocardului,
- ➤ solicitare hemodinamică de volum sau rezistenţă,
- ➤ tulburări funcţionale cardiace (bradicardie extremă);

❷ diastolice prin umplere ventriculară deficitară datorată
- ➤ tulburărilor funcţionale cardiace – tahicardie extremă sau
- ➤ prin modificări structurale cardiace – complianţă scăzută.

Activitatea de pompă a inimii este definită prin:

PERFORMANȚA CARDIACĂ

ce este un raport între debitul cardiac actual, pompat efectiv de către inimă în fiecare minut şi debitul cardiac necesar organismului în acel minut: P = DC(a) / DC (n)

Determinanţii fundamentali ai performanţei cardiace sunt:

❶ **Contractilitatea** (inotropismul). Este proprietatea fibrei miocardice de a transforma energia chimică a unor compuşi proprii în forţă. Poate varia ca urmare a acţiunii unor substanţe care îl cresc sau scad (efect inotrop pozitiv sau negativ). Contractilitatea se află sub influenţa tonusului simpatic, a substanţelor inotrope, a calciului

Scanned with OKEN Scanner

intracelular, AG II, ET, A, NA (factori ce stimulează) şi EDRF (NO), ANF (peptide natriuretice c), PG (factori ce scad contractilitatea).

❷ **Frecvenţa cardiacă** (cronotropismul) reprezintă modul cel mai rapid de creştere a DC (DC = DS x γ).

Eficienţa acestei modalităţi de creştere sau menţinere a DC este însă limitată şi frecvenţa crescută antrenează o creştere importantă a consumului de oxigen miocardic (frecvenţa cardiacă mare scade diastola → umplerea coronariană scade).

S-a demonstrat că forţa sistolică poate să crească atunci când γ de stimulare a cordului creşte. Aceasta înseamnă că în tahicardie, DC creşte nu numai prin creşterea numărului de sistole ci şi prin creşterea volumelor sistolice ejectate ca urmare a creşterii forţei ventriculului.

❸ **Presarcina** (preîncărcare = preload) reprezintă sarcina volumică ventriculară la început de sistolă.

Se măsoară ca volum telediastolic ventricular (VTD) şi este corelată direct cu alungirea diastolică a fibrelor miocardice. Se poate exprima şi în presiune telediastolică (PTD) dar în acest caz există riscul unor erori, ca în cazul ventriculului *hipocompliant*, când PTD poate creşte mult la umpleri ventriculare relativ reduse.

Tensiunea parietală telediastolică determină lungimea sarcomerului înainte de contracţie (lungimea optimă este 2,3 μm). Pe muşchi izolat creşterea presarcinii (respectiv alungirea precontractilă a fibrei duce la creşterea forţei de contracţie până la atingerea unui maxim determinat de alungirea optimă). Orice încărcare suplimentară scade forţa de contracţie. Acest fenomen este cunoscut sub numele de mecanism Frank – Starling.

Pe cordul in situ intervin (în determinarea presarcinii) următorii factori:

- complianţa ventriculară ↓
- volumul sanguin ↑ deci DC
- tonusul venos ↑
- mecanismul Frank – Starling

➡ cresc forţa de contracţie şi

❹ **Postsarcina** sau postîncărcarea (afterload) reprezintă presiunea aortică, (mai corect impedanţa sistemului arterial) împotriva căreia VS este obligat să pompeze.

Se măsoară prin tensiunea parietală sistolică dezvoltată de contracţia ventriculară. Postsarcina este determinată de:

- ➤ impedanţa aortică (care depinde de complianţă=distensibilitate) şi de rezistenţa arteriolară;
- ➤ volumul sanguin;
- ➤ vâscozitatea sângelui.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea postsarcinii uşurează ejecţia ventriculară, scade consumul de oxigen miocardic şi creşte performanţa cardiacă.

Creşterea postsarcinii creşte consumul de oxigen miocardic şi poate scădea performanţa cardiacă.

MECANISME COMPENSATORII (REZERVE CARDIACE)

Leziunile inimii pot fi mult timp compensate pe baza rezervelor cardiace. Debitul cardiac poate fi menţinut normal cu uşurinţă în condiţii de efort moderat. Odată cu diminuarea rezervelor, toleranţa la efort devine din ce în ce mai redusă, debitul cardiac rămâne adecvat numai în repaus, inima s-a decompensat. Există 4 forme de rezervă cardiacă care depind în mare măsură de o reacţie adrenergică adecvată.

1. *Forţa de contracţie a miocardului*

În ciuda legii "totul sau nimic" inima poate totuşi să se contracte mai puternic pentru a satisface o sarcină suplimentară. Starea intrinsecă a miocardului se poate modifica de la o contracţie la alta. Astfel, creşterea tonusului simpatic intensifică forţa de contracţie pe când tonusul vagal crescut determină slăbirea forţei de contracţie cardiacă. Această activitate adrenergică este prima formă de rezervă ce intră în joc imediat pentru a creşte forţa de golire ventriculară. Totodată vasoconstricţia periferică, selectivă (cutanată, renală) favorizează un aport mai bun de oxigen organelor vitale şi foarte solicitate, în special cordului şi creierului, concomitent creşte reîntoarcerea de sânge la cord şi astfel, creşte frecvenţa şi capacitatea contractilă a cordului. În IC sinteza catecolaminelor, factor esenţial pentru reglarea contractilităţii şi ritmului cardiac, a tonusului vascular periferic, este serios deprimată.

2. *Creşterea frecvenţei cardiace*

Debitul cardiac creşte odată cu frecvenţa. Frecvenţa critică pare a fi 180/minut. Întrucât umplerea ventriculară se desfăşoară în cea mai mare parte la începutul diastolei, o tahicardie moderată nu modifică mult volumul. Frecvenţa ridicată şi scurtarea diastolei interferă totuşi cu umplerea ventriculară, scade astfel presiunea în coronare, nutriţia miocardului fiind compromisă. Tahicardia compensatorie, în mod obişnuit este un mecanism reglator tranzitoriu, neeconomicos, care intervine mai ales când nevoile organismului cresc brusc. Accelerarea bătăilor inimii este rezultatul acţiunii diferiţilor factori mecanici, chimici care excită centrii cardioacceleratori + SN simpatic. Eficacitatea tahicardiei compensatorii este limitată de scăderea duratei diastolei şi, consecutiv a umplerii ventriculare. Când frecvenţa depăşeşte 180/minut

Scanned with OKEN Scanner

apar manifestări ale tulburărilor de irigaţie periferică: ameţeli, crize anginoase, oligurie.

3.Creşterea presiunii de umplere (diastolice) şi dilataţia cordului

Conform legii inimii a lui Frank – Starling, forţa de contracţie este proporţională cu lungimea iniţială a fibrei produsă de umplerea diastolică, "dilataţie tonogenă". Deci, creşterea debitului bătaie este în raport cu creşterea presiunii de umplere şi depinde de gradul distensiei cavităţii ventriculare la sfârşitul diastolei. Există un punct critic peste care alungirea în continuare a fibrelor miocardice (dilatare ventriculară) scade forţa de contracţie (dilataţie miogenă), deci va scade şi debitul cardiac. Un miocard normal răspunde în limite mai largi legii inimii.

Se numeşte "dilataţie tonogenă" deoarece alungirea fibrei se însoţeşte de creşterea tonusului miocardic şi a forţei de contracţie. Eficacitatea crescută a travaliului unei fibre alungite se datoreşte măririi prin alungire a suprafeţei sale de contact şi, deci, a schimburilor metabolice. Există a relaţie liniară între presiunea de umplere ventriculară şi valoarea debitului sistolic. Astfel, în condiţii de repaus, creşterea PVC cu numai 2 mm Hg produce mărirea debitului sistolic cu 40 % faţă de valoarea iniţială. Cordul dilatat global, sau doar la nivelul cavităţilor suprasolicitate, poate să menţină mult timp o funcţie circulatorie satisfăcătoare.

Trebuie subliniat faptul că o creştere a presiunii parietale determină creşterea consumului de oxigen miocardic, ceea ce reprezintă a limitare a mecanismului compensator. În ceea ce priveşte modul de producere al dilataţiei (atât acute cât şi cronice) mecanismul principal este nu alungirea sarcomerelor ci reaşezarea lor prin alunecare pe *planurile histologice de clivaj.*

În dilatarea cronică se produce şi o alungire a fibrelor, nu pe seama alungirii sarcomerelor, ci prin apariţia de noi sarcomere dispuse în serie – *hipertrofie excentrică*. Acest mecanism (creşterea tensiunii parietale) reprezintă un stimul pentru hipertrofie.

4.Hipertrofia cardiacă se produce atunci când cauzele care au dus la dilataţia cardiacă nu retrocedează şi cordul este supus unor solicitări crescute prelungite spre deosebire de dilataţie, în care volumul inimii este crescut dar greutatea şi volumul fibrelor nu sunt modificate.

Hipertrofia se caracterizează prin îngroşarea stratului miocardic şi a volumului fibrelor musculare miocardice fără creşterea numărului lor. Dilataţia tonogenă = răspuns imediat. Hipertrofia = un răspuns ce se instalează în timp. Se admite că în cursul hipertrofiei cardiace creşte diametrul şi volumul fibrelor miocardice nu însă şi numărul lor. Dar cercetările electronomicroscopice au demonstrat că această afirmaţie este valabilă numai pentru cordurile hipertrofiate, a căror greutate nu

Scanned with OKEN Scanner

depăşeşte 500 g, în timp ce în cordurile a căror greutate este mai mare, fibrele hipertrofiate şi îngroşate pot să se cliveze longitudinal şi astfel creşte numărul lor. Prin ruperea discurilor intercalare creşte numărul de miofibrile dar relaţia geometrică între fibrele groase şi fine (actină şi miozină) rămâne aceeaşi.

Stimulul hipertrofiei îl constituie tensiunea circumferenţială a fibrei sau forţa aplicată pe unitatea de suprafaţă, cunoscută sub denumirea de "wall stress" (WS). Această forţă este în relaţie directă cu presiunea intracavitară şi cu raza diametrului mic al elipsoidei ventriculare şi în relaţii inverse cu grosimea peretelui ventricular. Astfel, reacţia hipertrofică contracarează WS şi asigură o mai bună toleranţă a cardiopatiei pe o perioadă mare de timp – uneori zeci de ani.

Creşterea WS se corelează cu scăderea fracţiei de ejecţie şi intrarea în acţiune a mecanismului Starling care cu preţul dilatării poate menţine pentru un timp limitat debitul cardiac.

În măsura în care forţa (WS) se dispersează uniform pe suprafaţa miocardului hipertrofiat, hipertrofia miocardului este compensatorie. În ce priveşte legea lui Starling, aceasta nu mai este aplicabilă (ca în cazul miocardului normal) miocardului hipertrofiat ale cărui sarcomere nu se mai alungesc. Trebuie precizat că hipertrofia creşte consumul energetic şi în final reduce rezerva funcţională a miocardului. Creşterea masei miocardice are un efect pozitiv compensator, deoarece masa contractilă fiind mai mare, creşte şi lucrul mecanic global cardiac. Pe unitate de miocard, însă, forţa de contracţie şi scurtarea fibrei sunt deficitare. Deficitul creşte progresiv cu agravarea insuficienţei cardiace. Acest fel de compensare se face cu un consum crescut de energie şi cu un randament sub valori normale (hipertrofia miocardului ventricular stâng este considerată la bărbaţi: 134 g/m^2 şi la femei: 110 g/m^2).

La un moment dat, acţiunea compensatoare a hipertrofiei cardiace este limitată de dezechilibrul care se produce între cerinţele şi posibilităţile de nutriţie ale miocardului.

- ➤ intensitatea metabolismului fibrei miocardice este condiţionată de volumul acesteia (deci creşte în raport cu valoarea cubică) în timp ce posibilităţile de nutriţie sunt satisfăcute în funcţie de suprafaţa fibrei (deci creşte în raport cu valoarea pătratului).
- ➤ difuziunea tisulară a oxigenului este inves proporţională cu pătratul distanţei pe care oxigenul îl are de parcurs, deci mult îngreuiat în fibra hipertrofiată.
- ➤ în fibra mult hipertrofiată se crează o discrepanţă între materialul contractil (multe miofibrile contractile) şi substratul activ biologic (numărul mitocondriilor rămâne constant).

Scanned with OKEN Scanner

Hipertrofia devine astfel punctul de răscruce în succesiunea fenomenelor care duc la instalarea I.C.

După dilataţie → hipertrofie tonogenă → dilataţie miogenă în care miocardul îşi pierde forţa de contracţie.

Când mecanismele compensatoare cardiace nu mai reuşesc să asigure un DC necesar unei bune funcţionări a ţesuturilor şi intră în funcţie mecanismele extracardiace şi apar semnele clinice ale I.C.(aşa numita "insuficienţă cardiacă decompensată").

Mecanisme compensatoare periferice

❶ *Redistribuţia sângelui printr-o vasoconstricţie selectivă*

Acest mecanism compensator este prezent atât la subiectul sănătos în timpul efortului fizic, cât şi la cel cu insuficienţă cardiacă. În insuficienţa cardiacă redistribuţia sângelui apare iniţial la efort, apoi şi în repaus, în scopul asigurării unui flux sanguin adecvat organelor vitale (inimă, creier), în detrimentul altor teritorii (cutanat, renal, muscular, splahnic). Astfel:

- fluxul sanguin cutanat scade de la 9 % din DC → 1,7 %,
- fluxul renal: 19 % → 12 %
- debitul cerebral: 13 % → 17 %
- debitul coronar: 5 % → 10 %

Considerând că debitul cardiac, în cifre absolute, scade în insuficienţa cardiacă, rezultă în fapt o menţinere a debitului circulaţiei coronare, o scădere minoră a debitului circulaţiei cerebrale şi o scădere importantă a circulaţiei cutanate sau renale.

Consecinţele clinice ale redistribuirii DC sunt:

- răcirea tegumentelor (în special la extremităţi)
- tulburări de termoliză,

scăderea toleranţei musculare la efort (fatigabilitate).

Vasoconstricţia selectivă este de origine simpatică şi dependentă de numărul alfa – receptorilor din vasele respective. La accentuarea vasoconstricţiei contribuie şi alţi factori neuroumorali (angiotensina II, vasopresina, renina, aldosteronul şi endotelina).

Bolnavii cu I.C. cronică prezintă nivele crescute de endotelină (peptid vasoconstrictor, secretat de celulele endoteliale), în corelaţie cu presiunea din artera pulmonară şi cu rezistenţa vasculară. Actualmente este larg acceptat că severitatea IC este paralelă cu nivelul crescut de endotelină circulantă. În insuficienţa cardiacă severă vasoconstricţia este prezentă şi în repaus, ceea ce determină creşterea postsarcinii şi scăderea contractilităţii miocardului; în acest mod vasoconstricţia se

Scanned with OKEN Scanner

transformă dintr-un mecanism compensator într-un factor agravant al insuficienţei cardiace.

Vasoconstricţia cutanată explică de ce persoanele cu insuficienţă cardiacă nu dezvoltă vasodilataţie cutanată nici secundar unui efort fizic şi de ce tolerează greu căldura (din cauza vasoconstricţiei termoliza nu se poate desfăşura satisfăcător).

❷ *Retenţia de sare şi apă*

În insuficienţa cardiacă scăderea debitului cardiac şi a perfuziei renale determină o reacţie renală similară cu cea din hipovolemie. Receptorii principali care sesizează scăderea debitului cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt: baro- şi chemoreceptorii (artere, inimă, plămâni, muşchi), iar eferenţele sunt reprezentate de nervii simpatici (Fig.56) În insuficienţa cardiacă scăderea debitului cardiac conduce la stimulare neuroumorală: renină - angiotensină şi simpatic – adrenergică, care prin creşterea postsarcinii şi scăderea inotropismului va conduce în final la moartea miocitelor. Multe din manifestările clinice din IC, ca dispneea şi edemul, sunt secundare retenţiei excesive de lichide în organism.

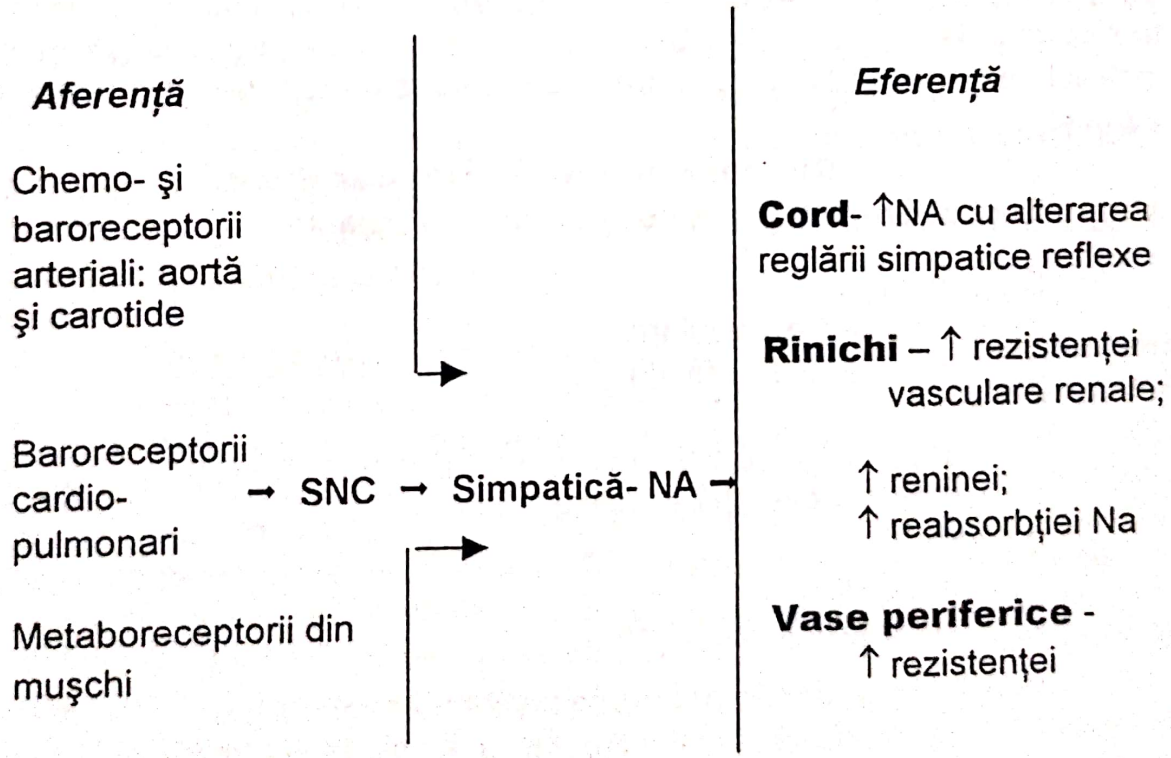


***Fig.56**: Reprezentarea mecanismului de activare simpatică în insuficienţa cardiacă (Elena Gligor, Fiziopatologie, Ed.Casa Cărţii de ştiinţă, 2000, Cluj, pg.132)*

Scanned with OKEN Scanner

❸ *Creşterea extracţiei de oxigen la nivel capilar*

În insuficienţa cardiacă are loc o extracţie crescută de oxigen pe unitatea de volum sanguin. Această desaturare a oxihemoglobinei reprezintă un mecanism compensator periferic limitat, dar important care se datorează:

- încetinirii circulaţiei sanguine;
- creşterii conţinutului eritrocitar în 2,3 – difosfoglicerat (DPG);
- acidozei tisulare (rezultatul instalării unui metabolism muscular anaerob).

Extracţia crescută de oxigen la nivelul ţesuturilor face ca diferenţa arterio – venoasă a oxigenului să crească în insuficienţa cardiacă. La aceasta, pe lângă o scădere marcată a debitului cardiac, este prezentă şi o slabă difuzie a oxigenului din alveolă spre capilarul pulmonar şi de la nivelul capilarelor sanguine din ţesuturi spre celule (datorită prezenţei edemului interstiţial). Scăderea oxigenului la nivel celular favorizează instalarea metabolismului anaerob, a acidozei metabolice care, deşi favorizează disocierea oxihemoglobinei, deprimă contractilitatea miocardului.

❹ Modificări hematologice: hipoxia tisulară → augmentează secreţia de eritropoietină → creşte numărul de hematii (poliglobulie) → creşte transportul de oxigen. Poliglobulia creşte însă vâscozitatea sanguină, şi indirect munca inimii, cu agravarea fenomenelor de insuficienţă cardiacă.

Cauzele insuficienţei cardiace.

Sunt cauze determinante şi condiţii favorizante

Determinante

1. Cardiopatiile valvulare
2. Cardiopatia ischemică
3. HTA
4. Cardiopatii distiroidiene (hipertiroidie şi mixedem)
5. Cardiomiopatii (hipertrofică, dilatativă)
6. Miocardite
7. Pericardite
8. Cardiopatii congenitale

Precipitante (decompensarea bolilor menţionate)

1. Infecţiile (prin febră şi creşterea activităţii metabolice)
2. Aritmiile
3. Anemii
4. Embolii pulmonare
5. Excese ale activităţii fizice, ingestii de alimente, de sare

Scanned with OKEN Scanner

6. Întreruperea tratamentului
7. Sarcina şi naşterea
8. Suprasolicitări psihice
9. Crize hipertensive

Mecanismele de producere ale I.C.

- teoria I.C. retrograde (backward failure)
- teoria I.C. anterograde (forward failure)

Teoria retrogradă consideră apariţia simptomelor I.C. ca o consecinţă a stazei nervoase care se produce înapoia (în amonte) cavităţii deficiente.

Când ventriculul stâng (stenoză aortică, HTA) expulzează mai puţin sânge decât primeşte, se produce stază în atriul stâng şi venele pulmonare. În timp se produce hipertensiune în circulaţia pulmonară → creşte regimul de muncă al ventriculului drept. Consecutiv se ajunge la creşterea presiunii telediastolice şi dilatarea ventriculului drept care se va repercuta şi asupra atriului drept şi apoi se va transmite întregului sistem cav. Staza venoasă se manifestă clinic prin: turgescenţa venelor jugulare, hepatomegalie, ascită, cianoză, hipervolemie.

Când ventriculul drept este primitiv afectat: staza venoasă este primitivă. Edemul produce cu timpul creşterea regimului tensional din circulaţia sistemică, îngreuează munca inimii stângi → IVS

- Studiile anatomopatologice au pus în evidenţă presiuni crescute în cavităţile dinapoia obstacolului.
- Cateterismul cardiac a confirmat existenţa presiunii crescute în cavităţile dinapoia obstacolului.

Teoria anterogradă admite ca factor primordial în producerea I.C. scăderea absolută sau relativă a debitului cardiac. Suferinţa tisulară consecutivă irigaţiei insuficiente este condiţionată de: importanţa deficitului circulator şi sediul organului afectat. Astfel, insuficienţa irigaţie a centrului respirator generează dispnee iar insuficienta irigare a tegumentelor duce la cianoză. Tulburarea cea mai importantă, cu acţiune majoră în evoluţia ulterioară a insuficienţei cardiace este scăderea fluxului renal, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi creşterea masei sanguine circulante.

Deosebirea dintre cele două teorii constă în stabilirea momentului apariţiei şi cauzei care produce creşterea presiunii venoase. Conform teoriei anterograde, creşterea presiunii venoase se produce tardiv, secundar hipervolemiei declanşate de retenţie hidrosalină în timp ce, conform teoriei retrograde, creşterea presiunii

Scanned with OKEN Scanner

venoase apare precoce, ca primă manifestare a stazei deasupra cavităţii insuficiente.

Nici una din aceste teorii luate separat nu poate explica mecanismul IC, ambele mecanisme reflectând o realitate şi operând la majoritatea pacienţilor cu IC. Tulburările se combină şi se produc atât îndărătul ventriculului insuficient cât şi înaintea lui, fenomenele comune fiind staza pronunţată şi scăderea debitului cardiac.

Forme clinice de insuficienţă cardiacă

Fiziopatologia formelor clinice de insuficienţă cardiacă:

- în funcţie de sediu: → stângă – dreaptă – globală
- după evoluţie: → acută şi cronică.

Insuficienţa ventriculară stângă

Se caracterizează prin totalitatea tulburărilor clinice care apar consecutiv incapacităţii ventriculului stâng de a expulza întreaga masă de sânge pe care o primeşte în diastolă (sau insuficienţă cardiacă stângă în stenoza mitrală deoarece ventriculul stâng nu primeşte destul sânge). Deficitul funcţional al ventriculului stâng antrenează:

- diminuarea debitului sistolic sub cerinţele periferice şi
- stază în mica circulaţie.

Insuficienţa ventriculară stângă este de 3 ori mai frecventă decât cea a inimii drepte, datorită unor condiţii anatomice şi funcţionale specifice:

- ➤ rezistenţa mai mare de învins;
- ➤ localizarea mai frecventă a valvulopatiilor la cordul stâng (orificiul mitral şi aortic);
- ➤ frecvenţa crescută a infarctelor la nivelul ventriculului stâng.

Semnele clinice ale insuficienţei ventriculare stângi sunt: dispnee, constricţie toracică, tuse nocturnă, hemoptizii, disritmii.

Simptomatologia insuficienţei ventriculare stângi este în primul rând aceea a *tulburărilor respiratorii* consecutive creşterii tensiunii din mica circulaţie:

- Insuficienţa ventriculară stângă cronică se manifestă prin: dispnee de efort şi de decubit (ortopneea) iar
- Insuficienţa ventriculară stângă acută prin: astm cardiac (dispnee paroxistică) şi E.P.A.

Dispneea din cursul insuficienţei ventriculare stângi este consecinţa intervenţiei a 3 mecanisme:

❶ Staza pulmonară de intensitate variabilă. Staza pulmonară determină turgescenţa reţelei vasculare (venoase şi capilare), reducând

Scanned with OKEN Scanner

distensibilitatea (complianţa) pulmonară, ceea ce va avea ca urmare scăderea amplitudinii respiratorii, cu apariţia unei respiraţii superficiale şi puţin eficiente.

❷ Creşterea presiunii vasculare pulmonare declanşează reflexe respiratorii anormale. Ca urmare a hipertensiunii de la nivelul baroreceptorilor venelor pulmonare şi a atriului drept, se descarcă impulsuri cu acţiune tahipneizantă.

❸ Tulburarea de irigaţie a centrului respirator agravată de hipoxemie prin hipoventilaţie şi prin alterarea difuziei gazelor la nivelul membranei alveolo-capilare reprezintă un mecanism principal.

Dispneea de efort

Primul simptom al insuficienţei ventriculare stângi cronice este dispneea determinată de efort (proporţională cu intensitatea efortului) şi care cedează la repaus.

În timpul efortului fizic, întoarcerea venoasă la inima dreaptă este crescută prin mobilizarea sângelui din muşchi şi rezervoare (ficat, vene ale membrelor inferioare). Se produce destinderea atriului drept care iniţiază un reflex tahicardizant. De asemeni creşte cantitatea de acid lactic din sânge. Deficitul de O_2 este mult mai mare decât la individul sănătos, ceea ce va necesita un timp mai lung pentru a fi recuperat – explicându-se astfel prezenţa dispneei după efort muscular.

După activitatea fizică ce induce apariţia unor tulburări respiratorii (dispnee), insuficienţa cardiacă se clasifică în patru clase funcţionale (I – IV); clasificarea a fost impusă de "New York Heart Association" NYHA – 1964, astfel:

- NYHA I – lipsa simptomelor clinice la o activitate fizică obişnuită;
- NYHA II – simptome clinice la o activitate fizică obişnuită;
- NYHA III – simptome la o activitate fizică mai scăzută decât cea obişnuită;
- NYHA IV – simptome prezente în repaus.

Dispneea de decubit (ortopneea)

Disfuncţia respiratorie se accentuează în decubit dorsal, motiv care obligă bolnavul să se ridice în ortostatism. Cauze:

➤ decubitul măreşte volumul stazei pulmonare. Fenomenul este mai accentuat la bolnavul cu insuficienţă ventriculară stângă. Astfel, la individul normal, decubitul dorsal scade capacitatea vitală (prin stază pulmonară) cu 5 %, iar la cei cu insuficienţă ventriculară stângă cu 25 %. În poziţie orizontală creşte afluxul de sânge venos din abdomen şi membrele inferioare ceea ce determină creşterea debitului ventricular

Scanned with OKEN Scanner

drept şi deci a stazei pulmonare deoarece ventriculul stâng este insuficient;

➤ în plus, în decubit, diafragmul este împins spre torace de către organele abdominale, fenomen care reduce amplitudinea excursiilor respiratorii şi scade şi mai mult capacitatea vitală.

Insuficienţa ventriculară stângă acută se manifestă prin accese de dispnee paroxistică nocturnă (astm cardiac) şi edem pulmonar acut (EPA).

Astmul cardiac

Mecanismele de producere ar fi:

- accentuarea stazei în timpul somnului şi
- scăderea axcitabilităţii centrului respirator.

Aceşti bolnavi au în permanenţă un grad de stază pulmonară, iar în timpul somnului (când centrii nervoşi sunt mai puţin excitabili), secreţiile bronşice se acumulează într-o cantitate mai mare şi declanşează reflexul de tuse, care trezeşte bolnavul din somn şi constituie un efort brusc şi intens. Contracţia muşchilor respiratori în timpul tusei măreşte nevoia de O_2, se declanşează tahipnee cu scăderea capacităţii vitale. În plus, acumularea de CO_2 datorată scăderii pragului de excitabilitate a centrului respirator, creşte ventilaţia pulmonară cu accentuarea dispneei.

Edemul pulmonar acut

Creşterea presiunii de filtrare prin membrana alveolo – capilară are ca rezultat apariţia unui transudat în interiorul alveolelor. Deşi staza constituie factorul esenţial, intervin în plus şi alţi factori: scăderea presiunii oncotice, insuficienţă limfatică şi o componentă nervoasă centrală. Dacă accesele ar fi declanşate numai de insuficienţa ventriculară stângă, ar trebui să se producă hipotensiune arterială. Ori, dimpotrivă, în cursul accesului creşte atât tensiunea arterială sistolică cât şi cea diastolică. De aceea este incriminată şi disfuncţia centrului respirator. În acest sens pledează:

- crizele de EPA au debut brusc, spre deosebire de stază care se instalează treptat;
- morfina, care scade excitabilitatea centrului respirator, are efect favorabil;
- în timpul zilei, centrul respirator este ţinut sub influenţa centrilor corticali, noaptea însă scăpând de sun influenţa corticală, poate declanşa apariţia dispneei, cu atât mai mult cu cât irigaţia centrilor scade şi se produce acidoză;
- tonusul parasimpatic este mai crescut noaptea. Hipertonia vagală provoacă vasoconstricţie coronariană cu scăderea debitului

Scanned with OKEN Scanner

coronarian, rezultând hipoxie miocardică şi intensificarea fenomenelor de insuficienţă ventriculară stângă;

- dispnee se însoţeşte de o serie de manifestări care arată intervenţia sistemului nervos; spaimă, transpiraţii, tuse, oftat, paloare.

Din punct de vedere *etiologic*, patru grupe principale de boli sunt incriminate în producerea insuficienţei ventriculare stângi (IVS) acute sau cronice:

❶ *Leziunile valvulare*

➤ *stenoza aortică* (valvulară sau subvalvulară, congenitală sau dobândită) constituie un adevărat baraj pentru activitatea ventriculului stâng determinând: creşterea volumului sistolic rezidual, creşterea volumului telediastolic, creşterea forţei de ejecţie ventriculară prin alungirea fibrelor miocardice care reuşeşte să menţină multă vreme un debit cardiac normal, dar aceasta se face neeconomic ceea ce duce la hipertrofie ventriculară;

➤ insuficienţa aortică caracterizată prin incapacitatea de închidere a sigmoidelor aortice permite regurgitarea unei cantităţi de sânge în timpul diastolei. În sistola următoare, cantitatea de sânge trimisă în aortă va fi mai crescută ceea ce determină şi creşterea presiunii sistolice. Debitul sistolic astfel crescut reuşeşte să menţină un debit normal în restul organismului, dar pentru aceasta inima depune o muncă suplimentară în condiţiile în care volumul diastolic este crescut, ceea ce provoacă distensia şi hipertrofia ventriculului stâng pentru ca în final să se ajungă la dilataţia miogenă. Alte afecţiuni aortice: coarctacţia de aortă, anevrisme, ectazii, aortite ateromatoase sunt de asemeni cauze de apariţie a IVS.

➤ stenoza mitrală creează un adevărat baraj atrioventricular cu ridicarea presiunii în auriculul stâng, în circulaţia pulmonară. Insuficienţa atrială stângă a stenozei mitrale duce deseori la edem pulmonar apărut la efort, iar la femei, premenstrual, în timpul sarcinii sau la naşterii.

➤ insuficienţa mitrală prin refluxul ventriculo – atrial din timpul sistolei crează o încărcare a atriului stâng, o creştere a presiunii la nivelul său şi o creştere a presiunii telediastolice în ventriculul stâng. În general, dacă regurgitarea nu este prea mare, atriul stâng se dilată progresiv şi fenomenele de stază veno – capilară pulmonară apar tardiv; când regurgitarea este mare, atriul stâng nu mai are timp să se dilate şi manifestările clinice de IVS apar precoce.

❷ *HTA esenţială sau secundară* (renală, endocrină) determină tulburări cardiace prin creşterea de durată a postsarcinii. Ţinând seama de asocierea HTA cu ateroscleroza ne dăm seama de ce se consideră că 3 / 4 din bolnavii cu valori tensionale crescute persistente prezintă semne de IVS.

Scanned with OKEN Scanner

❸ *Ateroscleroza coronariană* de la angina pectorală până la IM poate fi cauza unei IVS care apare ca o complicaţie sau ca o manifestare obişnuită a bolii de fond.

❹ *Miocardiopatiile* realizează de obicei o IVS progresivă. Se reduce capacitatea cordului de a utiliza AGL ca sursă de energie şi a ATP-azei de a elibera energia în cursul proceselor contractile. Foarte importantă apare perturbarea gradientelor ionice a sodiului, potasiului şi mai ales a calciului.

În absenţa unor alterări miocardice manifestările IVS apar foarte rar, dar IVS apare şi în caz de pericardită constrictivă, tulburări de ritm (în special cele de origine ventriculară), bloc A - V parţial sau complet, cord senil cu fibrilaţie, miocardita acută reumatismală. Succesiunea fenomenelor de decompensare în IVS cronică este următoarea:

Stadiul I

- scade volumul bătaie şi
- creşte volumul sistolic rezidual şi cel telediastolic de umplere.

Concomitent se descarcă catecolamine care determină creşterea contractilităţii şi a frecvenţei cardiace. Fibrele miocardice se alungesc, se hipertrofiază, creşte forţa de contracţie ceea ce face ca volumul sistolic să crească şi de asemenea şi debitul cardiac. Toate acestea se realizează pe baza forţei de rezervă a miocardului care se micşorează.

Stadiul II alungirea fibrelor miocardice peste punctul critic va avea numeroase consecinţe:

- scăderea forţei de contracţie şi scăderea debitului sistolic,
- creşterea volumului de umplere atât prin creşterea presiunii venoase cât şi prin creşterea volumului de sânge circulant, acesta din urmă prin golirea rezervoarelor şi prin retenţia hidrosalină. Se produce stază în spatele ventriculului insuficient iar simptomele clinice ale IC sunt pe de o parte caracteristice afecţiunii care a provocat insuficienta, iar pe de altă parte sunt şi simptome proprii insuficienţei ventriculului, indiferent de modul de constituire a IVS.

Insuficienţa ventriculară dreaptă (IVD)

Este caracterizată prin ansamblul tulburărilor clinice care apar consecutiv incapacităţii ventriculului drept de a expulza în întregime masa de sânge pe care o primeşte în diatolă, ceea ce are ca urmare producerea retrogradă a stazei în circulaţia cavă şi organele tributare. Concomitent scade perfuzia pulmonară (prin efect anterograd).

Instalarea fenomenelor de insuficienţă ventriculară stângă se poate face insidios sau acut.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia este reprezentată de:

- hepatomegalie cu jugulare turgescente şi reflux hepato – jugular;
- edeme cu ascită, hidrotorax, anasarcă;
- cianoză a extremităţilor datorată circulaţiei periferice încetinite cu stază în plexurile venoase subpapilare şi prin hematoză insuficientă;
- dispnee cu tahipnee fără anxietate.

Cauzele IVD pot fi:

➢ pneumopatiile cronice, stenozele pulmonare sau tromboemboliile pulmonare care reprezintă un baraj în faţa ventriculului drept;

➢ cardiopatiile congenitale care se însoţesc de hipertensiune pulmonară prin comunicare stânga – dreapta (defect septal atrial, comunicare interventriculară);

➢ succede şi/sau se asociază unei insuficienţe cardiace stângi (mai ales în stenoza mitrală).

În prezent se consideră că hipoxemia şi hipoxia alveolară, consecutive hipoventilaţiei alveolare, sunt principalii factori determinanţi ai vasoconstricţiei arterei pulmonare care complicată şi cu reducerea patului vascular (factor organic ireversibil), la care se adaugă şi hipervâscozitatea sângelui, provoacă HTP şi în final IVD sau cordul pulmonar cronic.

IVD cronică este asemănătoare din punct de vedere fiziopatologic cu IVS apărută în cursul bolii hipertensive - de care se deosebeşte prin unele caractere hemodinamice. Astfel, circulaţia pulmonară normală reprezintă:

- un sistem de joasă presiune: 1/5 – 1/7 din presiunea sistemică;
- un sistem de rezistenţă vasculară scăzută datorită distensibilităţii mari a reţelei arteriale pulmonare bogată în ţesut elastic;
- sistem cu rezervă mare vasculară datorată posibilităţii deschiderii de noi teritorii funcţionale şi capilare.

În timp ce ventriculul stâng începe să se decompenseze în faţa unei presiuni arteriale sistemice dublă faţă de normal, ventriculul drept poate suporta fără să se decompenseze creşteri ale tensiunii pulmonare de până la 5 ori valoarea normală. Spre deosebire de circulaţia pulmonară, rezervorul venos al marii circulaţii este incomplet umplut şi cu un regim tensional scăzut – el putând acumula, fără să apară tulburări serioase, o importantă masă de sânge. Datorită acestor particularităţi, faza compensată a cordului pulmonar cronic este prelungită şi are o evoluţie puţin zgomotoasă, fiind multă vreme mascată de simptomatologia bolii primare.

Cordul pulmonar cronic este definit ca o hipertrofie ventriculară dreaptă cu sau fără insuficienţă cardiacă, care apare consecutiv unor afecţiuni pulmonare sau ale arborelui bronşic.

Scanned with OKEN Scanner

Cauzele cele mai frecvente sunt:

- emfizemul pulmonar,
- astmul bronşic,
- TBC pulmonară,
- pneumoconiozele,
- sarcoidoza,
- maladiile vasculare pulmonare.

Cordul pulmonar acut se caracterizează prin dilatarea bruscă a inimii drepte consecutiv unei obstrucţii brutale prin trombus al trunchiului arterei pulmonare sau a uneia din ramurile sale.

Obstrucţia trombotică în teritoriul pulmonar determină:

- HTA paroxistică (prin reflexe de axon loco – regionale şi la distanţă);
- încărcare circulatorie în amonte de obstacolul mecanic (embolic) exprimată prin IVD şi insuficienţă coronariană brutală;
- insuficienţă circulatorie pulmonară cu scăderea brutală a fluxului de sânge după obstacolul embolic;
- scăderea presiunii din venele pulmonare, atriul stâng, ventriculul stâng cu colaps periferic;
- insuficienţă respiratorie acută dependentă de mărimea zonelor excluse din circulaţia pulmonară.

Perturbările hemodinamice survin numai dacă se suprimă mai mult de 65 % din patul arterial pulmonar. Apariţia pe cale reflexă a vasoconstricţiei în teritoriul arterei pulmonare determină creşterea presiunii în artera pulmonară; concomitent se produce şi vasoconstricţie în coronara dreaptă. Impunerea unui efort mare, asociată cu o nutriţie redusă face ca VD să slăbească subit.

Emboliile pulmonare apar ca urmare a migrării unor cheaguri de sânge care s-au desprins dintr-un trombus situat în:

- venele sistemice sau în
- cavităţile drepte ale cordului.

Cauzele tromboemboliilor pulmonare sunt:

- imobilizarea la pat cu tromboze venoase;
- cardiopatii decompensate (stenoză mitrală cu fibrilaţie atrială);
- hemopatii (poliglobulii, leucemie mieloidă cronică);
- obezitatea;
- vârsta mai mare de 50 ani;
- varicele şi traumatismele membrelor inferioare

Insuficienţa cardiacă congestivă este un termen utilizat în literatura anglosaxonă, pentru a defini forma de insuficienţă cardiacă, care determină o congestie anormală în sistemul circulator (cu edem).

După răspunsul la tratament, insuficienţa cardiacă poate fi:

Scanned with OKEN Scanner

- refractară sau ireductibilă prin tratament;
- reductibilă prin tratament.

Patogenia edemului cardiac, manifestare caracteristică IVD dar şi IC globale sau IC congestive. Insuficienţa cardiacă globală este caracterizată prin deficitul funcţional al tuturor cavităţilor inimii, faza evolutivă finală a majorităţii bolilor cardiace cronice. Edemul din IC congestivă era explicat mai mult prin creşterea presiunii venoase (teoria retrogradă), care, determinând o creştere excesivă a presiunii hidrostatice, duce la hiperhidratarea compartimentului extracelular. Ulterior, o deosebită atenţie s-a acordat teoriei anterograde după care prin reducerea debitului cardiac şi hipoxia tisulară secundară, se produce o creştere a permeabilităţii capilare prin hipoxie şi acumulare de metaboliţi. În prezent, în geneza edemului cardiac, pe lângă factorii menţionaţi, un rol important este atribuit scăderii fluxului sanguin renal care punând în joc sistemul renină - angiotensină - aldosteron şi respectiv eliberarea de ADH, determină retenţie crescută de sodiu şi apă, ceea ce provoacă hipervolemie şi hiperhidratare extracelulară - edem.

Schematic, la producerea edemului cardiac participă următoarele mecanisme:

➤ Scăderea debitului sanguin renal (de la 20 – 25 % din DC la 7 – 8 % dintr-un DC şi aşa diminuat ⇒ R – A – A,

- Ag II → spasmul arteriolei aferente
- Aldosteronul se secretă într-un ritm constant mărit

➤ capacitate scăzută de inactivare a aldosteronului de către ficatul congestiv şi hipoxic;

➤ sensibilitate crescută a celulelor renale la acţiunea aldosteronului.

➤ DC scăzut determină hipoxie celulară ⇒ creşte capacitatea de hidratare a coloizilor celulari, ceea ce atrage apa din vase (hemoconcentraţie). Este stimulată astfel eliberarea de hormon ADH.

➤ Hipertensiune venoasă, cu stază.

➤ Creşterea permeabilităţii capilare (ca o consecinţă a hipoxiei endoteliale şi HT venoase).

➤ Reducerea presiunii coloid osmotice datorată scăderii sintezei de albumine de către ficatul hipoirigat şi congestiv,

➤ Tulburarea circulaţiei limfatice (din cauza creşterii presiunii venoase).

➤ ADH ca factor secundar.

Scanned with OKEN Scanner

Alte manifestări clinice în insuficienţa cardiacă

Cianoza se datoreşte creşterii cantităţii de hemoglobină redusă peste 5 g/100 ml sânge. În afecţiunile cardiace cianoza apare prin:

- insuficienta saturaţie în oxigen a sângelui la nivelul plămânilor prin scăderea ventilaţiei şi a alterărilor structurilor membranei alveolo – capilare ce tulbură difuziunea;
- încetinirea circulaţiei periferice - astfel o mare cantitate de oxigen este extrasă din sângele arterial, iar sângele venos va conţine mai multă hemoglobină redusă;
- hipoxia ca factor secundar, datorită căreia apare poliglobulia secundară de adaptare care creşte cantitatea de hemoglobină redusă.

Efectele cerebrale: oboseală, slăbirea capacităţii de concentrare şi fenomene confuzionale (simptom terminal ca urmare a reducerii circulaţiei cerebrale); psihic modificat.

Efecte renale: oligurie moderată (fără semnificaţie atâta timp cât puterea de concentrare este normală) cu inversarea ritmului nictemeral (nicturie), hematurie, proteinurie uşoară.

Tromboza: complicaţie obişnuită a IC.

Efecte metabolice: nivelul metabolismului bazal creşte cu 20 % .

Unii pacienţi cu afecţiuni cardiace cronice dezvoltă "caşexie" ca urmare a creşterii metabolismului bazal asociat cu anorexie şi cu scăderea secreţiilor digestive.

ACTUALITĂŢI CU PRIVIRE LA MECANISMELE MOLECULARE ŞI ACTIVAREA NEUROHORMONALĂ ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Activarea mecanismelor neurohormonale în insuficienţa cardiacă (a fost iniţial studiată de fiziologi în legătură cu procesele de remodelare cardiacă: *hipertrofia şi dilataţia*. De la începutul anilor '90 activarea neurohormonală a devenit conceptul dominant al fiziopatologiei acestui sindrom.

În insuficienţa cardiacă survin o serie de modificări neuro-hormonale complexe, consecutive celor două modificări hemodinamice principale: scăderea debitului cardiac şi scăderea presiunii arteriale cu scăderea volumului arterial efectiv, caracteristice insuficienţei cardiace prin mecanism sistolic. În aceste condiţii activarea neurohormonală este produsă şi favorizată de către hipoperfuzia renală indusă şi/sau întreţinută de tratamentul diuretic.

Scanned with OKEN Scanner

Se descriu două tipuri de sisteme neurohormonale activate în insuficienţa cardiacă: *vasoconstrictor şi vasodilatator*, primul fiind dominant.

➤ Din grupul vasoconstrictor fac parte: sistemul nervos simpatic, sistemul renină – angiotensină – aldosteron, arginin – vasopresina şi endotelinele, iar din

➤ cel vasodilatator: prostaglandinele, sistemele peptidelor natriuretice, EDRF/NO, adrenomedulina şi altele aflate în studiu.

Aceste sisteme au efect compensator iniţial, dar relativ rapid în evoluţia IC ele se dovedesc a fi "săbii cu două tăişuri", devenind decompnesatorii şi ducând la vasoconstricţie excesivă cu creşterea postsarcinii, cu retenţie hidrosalină, cu diselectrolitemii şi cu aritmii, mergând până la moarte subită.

Sistemele vasodilatatoare tind să se opună celor vasoconstrictoare, având efect protector. La nivel tisular şi celular ele au, în cele din urmă, efecte protectoare insuficiente.

Astăzi este bine cunoscut faptul că stimularea hormonală este la originea progresiei IC, activând la nivel celular proto-oncogenele ce induc apoptoza. Conceptul neurohormonal explică modificările structurale ale miocardului şi ale vaselor survenite în insuficienţa cardiacă: *hipertrofie, fibroză, moarte celulară, disfuncţie endotelială, alterarea contractilităţii, modificări genetice*.

Activarea neurohormonală constituie azi nu numai aspectul cel mai modern şi mai intens studiat în relaţie cu IC, ci şi ţinta principală a unor noi intervenţii terapeutice, unele aflate deja în faza clinică.

Sistemul nervos autonom – simpatic şi parasimpatic – este adânc implicat în procesele fiziopatologice care au loc în IC şi, foarte probabil, activarea sa contribuie la permanentizarea şi la progresia acesteia. Rolul principal îl are sistemul nervos simpatic.

❶ *Sistemul nervos simpatic*

S-a constatat că activarea simpaticului are loc încă înaintea apariţiei modificărilor hemodinamice, în etapa disfuncţiei ventriculare asimptomatice, şi că există o disfuncţie atât a baroreceptorilor de presiune înaltă, cât şi a baroreceptorilor de presiune joasă, care le precede. Semnalul declanşării acestei activări nu este cunoscut, dar ar putea fi disfuncţia sistolică a ventriculului stâng, respectiv scăderea fracţiei de ejecţie a acestuia, urmată de mărirea volumelor telesistolic şi telediastolic şi de creşterea presiunii telediastolice, încă fără consecinţe hemodinamice.

Sistemul nervos simpatic îşi exercită acţiunile prin intermediul unor receptori membranari specifici, la nivelul cărora se fixează mediatorii săi, după care se declanşează răspunsul celular.

Scanned with OKEN Scanner

Se cunosc mai bine şase subtipuri de receptori adrenergici cardiovasculari: alfa–1, alfa-2, beta-1, beta-2, dopaminergic–1 şi dopaminergic-2 (vezi capitolul Fiziopatologia şocului). Au mai fost descrise şi alte câteva subtipuri, importanţa lor clinică fiind însă neclară.

În miocardul normal, densitatea receptorilor adrenergici beta-1 este de departe cea mai mare, ei reprezentând peste 80 % din totalul receptorilor şi fiind distribuiţi mai ales în ventriculi şi de-a lungul sistemului de conducere. Receptorii beta-2 se găsesc mai ales la nivelul nodulului sinoatrial şi al sistemului de conducere.

În IC, raportul dintre densităţile subtipurilor de receptori adrenergici din miocard se modifică apreciabil în favoarea receptorilor alfa-1 şi beta-2, care ajung să reprezinte cam jumătate din populaţia de receptori.

Mediatori simpatici în insuficienţa cardiacă

Noradrenalina, în doze terapeutice, provoacă vasoconstricţie arterială şi venoasă în special periferică, creşterea postsarcinii şi presarcinii, dar nu şi vasoconstricţie coronariană, fluxul coronarian crescând chiar ca urmare a vasodilataţiei reflexe induse de creşterea muncii inimii.

Efectele inotrop şi cronotrop pozitive şi cele vasoconstrictoare ale stimulării simpatice se produc în câteva secunde de la stimularea receptorilor, permiţând organismului sănătos să-şi crească imediat debitul cardiac (cu până la de 10 ori cel bazal la persoane antrenate) şi să-l dirijeze spre muşchii în activitate, fără suferinţa organelor vitale sau a creierului. În IC efectele stimulării sunt mai reduse, dar principial mecanismul este acelaşi. Efectul *mitogen*, independent de cel exercitat indirect prin creşterea rezistenţei vasculare, necesită însă timp. Stimularea simpaticului are şi numeroase efecte extracardiovasculare, receptorii adrenergici fiind răspândiţi în mai toate organele şi ţesuturile.

La efort se constată adesea o concentraţie mai mare decât cea normală a adrenalinemiei. O dată cu progresia IC, concentraţia noradrenalinei plasmatice în repaus depăşeşte limita superioară a normalului şi creşte progresiv, ea fiind un indicator sensibil al gradului disfuncţiei sistolice a ventriculului stâng şi al prognosticului IC.

Creşterea concentraţiei plasmatice a noradrenalinei pare a se datora secreţiei crescute din medulosuprarenale, sintezei crescute la nivelul neuronilor simpatici cardiaci şi extracardiaci şi captării reduse la nivel neuronal şi extraneuronal.

Densitatea receptorilor beta-1 este diminuată la nivelul miocardului în mare parte din cauza concentraţiilor crescute ale catecolaminelor circulante. În unele forme de IC, în special în

Scanned with OKEN Scanner

cardiopatia ischemică, există şi o decuplare parţială a receptorilor beta-1 de răspunsul farmacologic.

Deşi în IC mai avansată noradrenalina este crescută, cantitatea de noradrenalină din miocard este scăzută. Faptul se datorează mai multor cauze

- sinteză proporţional diminuată;
- epuizare prin stimulare prelungită şi intensă (*turn – over*-ul până la de 20 de ori mai mare decât cel normal);
- diminuarea numărului receptorilor specifici beta-1 (*down – regulation*) întreţinută de concentraţia crescută a noradrenalinei circulante.

În IC variabilitatea ritmului sinusal, rezultantă a echilibrului dintre mecanismele cardioaccelerator (în special simpatic) şi cardioinhibitor (parasimpatic) este perturbată. Diminuarea variabilităţii ritmului sinusal evoluează paralel cu progresia insuficienţei cardiace.

În afara faptului că în IC există o incompetenţă cronotropă relativă, inima bolnavă nu poate folosi mecanismul intrinsec de creştere a contractilităţii concomitent cu creşterea frecvenţei cardiace, independent de stimularea adrenergică sau prin alţi factori exteriori (fenomenul de treaptă Bowditch). Astfel, la bolnavii cu IC refractară, accelerarea frecvenţei cardiace de la 80/min la 140/min cu ajutorul unei stimulări electrice temporare duce la scăderea indexului sistolic şi a indexului cardiac, în timp ce la persoanele normale aceasta se însoţeşte de creşterea fracţiei de ejecţie a VS şi a debitului cardiac.

Simpaticul şi circulaţia coronară

Stimularea nervilor simpatici cardiaci provoacă direct dilataţia vaselor coronare de rezistenţă, mărind astfel fluxul sanguin miocardic, la care se adaugă creşterea secundară a fluxului ca urmare a măririi muncii inimii.

Consecinţele stimulării simpatice excesive

Stimularea simpatică excesivă din IC congestivă are numeroase consecinţe negative asupra miocardului, vaselor, circulaţiei regionale şi hemodinamicii. Unele sunt efecte directe ale nivelurilor plasmatice crescute ale catecolaminelor, altele rezultă din interacţiunea dintre activarea simpatică şi activarea altor sisteme hormonale (sistemul renină – angiotensină sau sistemul endotelinic). Astfel, când sistemul nervos simpatic este activat, se activează şi sistemul renină – angiotensină, ducând la hipersecreţia angiotensinei II şi a aldosteronului, cu toate consecin]ele lor hemodinamice: vasoconstricţie, expansiune de volum etc. Acţiunea simpatică pare a conduce şi la secreţia excesivă a endotelinei-1.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele negative ale stimulării simpatice excesive din insuficienţa cardiacă se exprimă, în mod predominant, la nivelul miocardului astfel: norepinefrina produce disfuncţia cardiomiocitelor şi necroza *in vitro* (cardiotoxicitate).

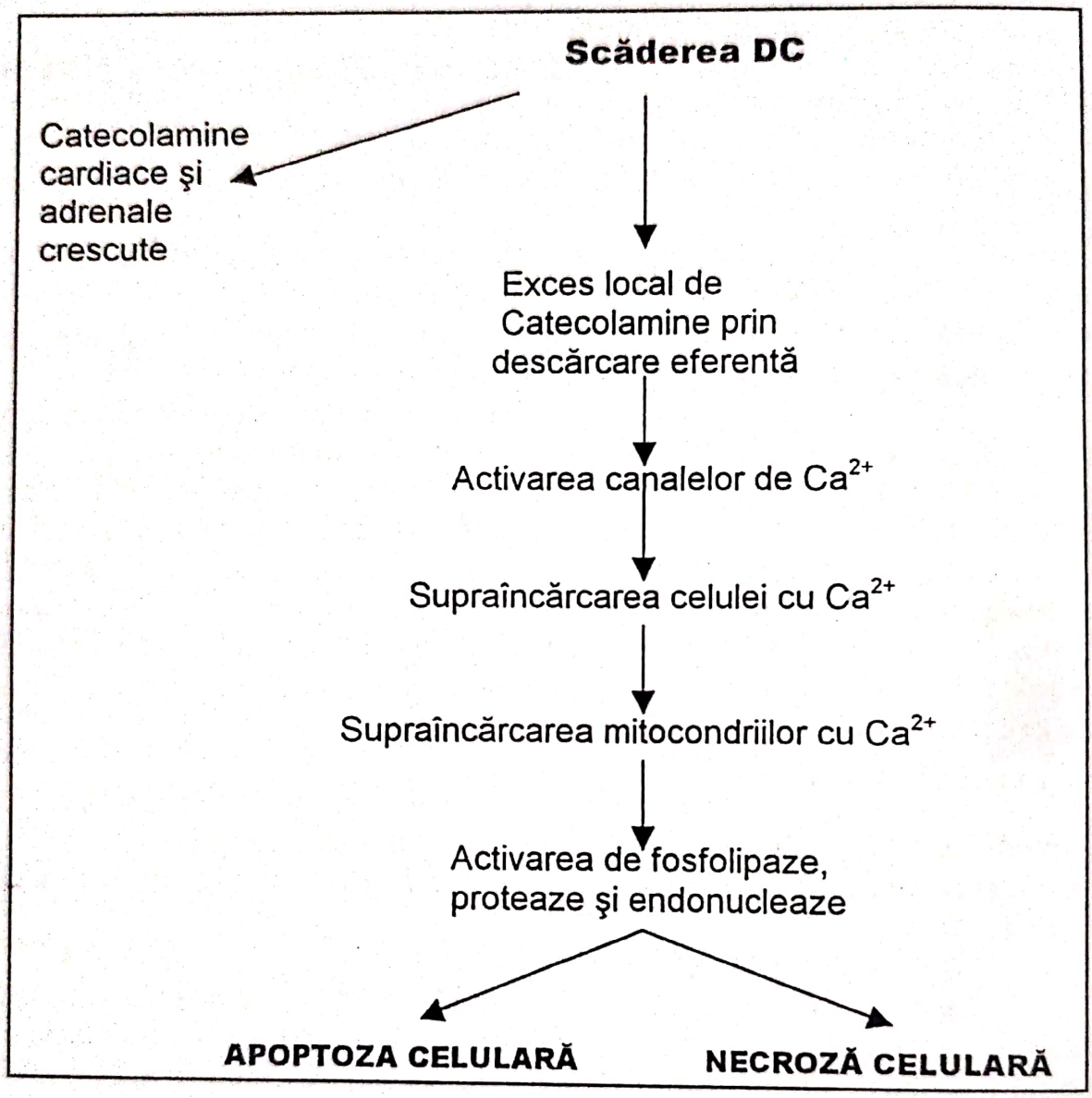


Fig.57: Mecanismele cardiotoxicităţii mediate prin catecolamine DC = debit cardiac; (după Mann D., 1997)

În studii celulare, creşterea concentraţiei epinefrinei conduce la o descreştere progresivă a sintezei proteice din cardiomiocite, la reducerea numărului de miofibrile şi la depresia contractilităţii. Cardiotoxicitatea catecolaminelor s-ar produce astfel prin două mecanisme: unul mediat de receptori şi altul direct asupra cardiomiocitului. Acest ultim mecanism ar fi asociat şi cu oxidarea

Scanned with OKEN Scanner

catecolaminelor şi cu formarea ulterioară a produşilor toxici, inclusiv a radicalilor liberi reactivi.

Epuizarea depozitelor miocardice de norepinefrină (down – regulation a beta-1 receptorilor) conduce la descreşterea funcţiei miocardice în repaus şi la efort.

Acţiunile cronotrop şi inotrop pozitive ale catecolaminelor şi creşterea rezistenţei periferice şi a postsarcinii conduc la creşterea necesarului de oxigen a miocardului şi la ischemia acestuia. Scurtarea diastolei compromite fluxul sanguin subendocardic şi determină suplimentar ischemia, mai ales în prezenţa unei cardiopatii ischemice sau a unei disfuncţii endoteliale.

Combinaţia frecvenţă cardiacă crescută cu dilataţie cardiacă, existentă în disfuncţia sistolică, duce la creşterea tensiunii parietale şi la creşterea metabolismului cordului insuficient. Stimularea simpatică excesivă din IC duce la asemenea la o metabolizare excesivă a acizilor graşi liberi, cu un consum mai mare de oxigen. În plus, intensifică glicoliza anaerobă pentru a acoperi necesarul mai mare de energie şi măreşte producţia de lactat. Producerea acidozei celulare prin glicoliza anaerobă crescută deprimă suplimentar contractilitatea miocardică, desensibilizând miofibrilele la acţiunea calciului.

Activarea simpatică cronică poate produce aritmii, frecvent întâlnite în IC, ele fiind cauza deceselor subite şi a agravării stării hemodinamice. Aritmiile sunt corelate în primul rând cu ischemia miocardică. La artimogeneza ventriculară mai contribuie şi hipokaliemia ca rezultat al trecerii potasiului din spaţiul extracelular în celulă şi creşterea automatismului cardiomiocitelor.

❷ *Sistemul nervos parasimpatic*

În IC există o scădere absolută a activităţii vagale, mecanismul principal părând a fi reprezentat de disfuncţia căilor aferente.

Întrucât stimularea parasimpaticului are efecte contrare celei a simpaticului, s-ar putea ca inhibiţia parasimpaticului să constituie un mecanism compensator indirect, mărind efectele cronotrop şi inotrop pozitive ale simpaticului. În schimb, difuncţia vagală ar putea mări efectul batmotrop simpatic, favorizând astfel aritmiile ventriculare letale din insuficienţa cardiacă.

❸ *Sistemul renină – angiotensină – aldosteron*

În IC scăderea fluxului sanguin renal, prin scăderea debitului cardiac şi prin vasoconstricţie arteriolară simpatică constituie semnalul principal al activării sistemului renină – angiotensină – aldosteron (SRA). Cât timp fluxul sanguin renal este normal, cu toată disfuncţia sistolică a ventriculului stâng, SRA circulant nu este activat, dar administrarea unui diuretic îl activează. Activarea poate înceta dacă

Scanned with OKEN Scanner

fluxul sanguin renal revine la normal. În IC mai avansată, activarea sistemului este constantă şi paralelă cu gradul insuficienţei ventriculare stângi, ceea ce constituie un mecanism de susţinere întrucât contribuie la restabilirea condiţiilor hemodinamice favorabile. Ca şi în cazul activării simpatice, în timp, şi mai ales dacă este excesivă, activarea devine defavorabilă, contribuind la progresia IC.

Aldosteronul

În IC creşterea secreţiei de aldosteron provocată de angiotensina II duce la creşterea reabsorbţiei de sodiu şi la pierderi de potasiu şi magneziu. Creşte astfel volemia şi sunt favorizate formarea edemelor şi producerea spasmului coronarian şi a aritmiilor ventriculare maligne. Producerea aldosteronului este dependentă în principal de stimularea angiotensinică; sunt implicate şi alte substanţe endogene, printre care şi potasiul (hiperpotasemia stimulează secreţia şi hipopotasemia o inhibă).

În sinteză, activarea SRA circulant şi local în IC are numeroase consecinţe directe fiziopatologice şi clinice. Dintre acestea următoarele sunt mai importante:

- vasoconstricţie sistemică şi creşterea consecutivă a postsarcinii;
- creşterea secreţiei de aldosteron cu retenţie de sodiu şi apă, creşterea presarcinii şi eventual edeme;
- stimularea indirectă a sistemului nervos simpatic cu efecte inotrop pozitive, dar însoţite de creşterea consumului de oxigen al miocardului, cardiotoxicitate şi vasoconstricţie sistemică;
- stimularea creşterii celulare la nivelul inimii şi al vaselor, având drept urmare remodelarea cardiacă şi vasculară;
- scăderea performanţei ventriculare şi progresia disfuncţiei ventriculare.

❹ *Hormonul antidiuretic*

În IC se constată creşterea durabilă a concentraţiilor plasmatice ale hormonului antidiuretic (ADH) sau arginin – vasopresinei (AVP), datorate foarte probabil disfuncţiei osmo – şi baroreceptorilor şi secreţiei crescute de angiotensină II. Iniţial, scăderea volumului arterial efectiv stimulează secreţia de ADH, care are două acţiuni distincte: creşterea reabsorbţiei apei libere în canalele colectoare şi vasoconstricţie periferică şi renală. Consecinţa reabsorbţiei crescute de apă liberă este creşterea volumului plasmatic cu hemodiluţie, factori care în mod normal ar trebui să suprime secreţia crescută de ADH. Totuşi, la cea mai mare parte din cardiacii decompensaţi şi hipervolemici acest lucru nu se produce. Ei au un clearance al apei libere scăzut, prezintă intoleranţă la încărcarea cu apă şi se comportă bioumoral aproape la fel ca cei cu sindrom de secreţie inadecvată de ADH. Spre deosebire de

Scanned with OKEN Scanner

aceştia însă, concentraţia sodiului urinar este scăzută. Concentraţia redusă a sodiului din urina finală se datorează reabsorbţiei crescute a acestuia proximal, împreună cu apa. Aceasta este o particularitate a IC care face ca în canalele colectoare să ajungă prea puţină apă.

❺ *Endotelina*

Endotelina este un peptid sintetizat şi eliberată sub formă inactivă de către celulele endoteliale şi de către unele celule nonendoteliale. El este cel mai puternic agent vasoconstrictor natural cunoscut, *in vitro* fiind de 10 ori mai activă decât angiotensina II. Vasoconstricţia interesează toate vasele musculare, inclusiv arterele şi arteriolele renale, coronare, pulmonare şi cerebrale.

În IC, nivelurile plasmatice ale endotelinei, şi ale proendotelinelor, sunt crescute de 2 – 4 ori. Nivelurile plasmatice ale proendotelinelor se corelează cu gravitatea insuficienţei de pompă şi constituie un indicator de prognosticului *quo ad vitam* mai sensibil decât fracţia de ejecţie a VS, activitatea reninei plasmatice, concentraţia peptidei natriuretice atriale sau rezistenţele vasculare sistemice. Eliberarea ET şi a proendotelinelor este crescută şi în disfuncţia ventriculară stângă asimptomatică.

❻ *Peptidele natriuretice*

Atriile şi ventriculii conţin celule granulate, secretorii, care la distensie (creşterea volumului sau a presiunii intracamerale) eliberează peptide cu efecte natriuretice şi vasodilatatoare, denumite peptide natriuretice. În IC, secreţia crescută de peptide natriuretice este prezentă încă înainte de apariţia simptomelor şi a semnelor clinice şi evoluează paralel cu gradul IC. Stimulul iniţial pare a fi creşterea presiunilor de umplere cardiacă. Creşterea ANP la valori de peste 125 pg/ml se însoţeşte de o mortalitate crescută semnificativ şi este cel mai sensibil indicator neuroumoral al supravieţuirii în IC.

În IC, deşi peptidele natriuretice sunt crescute, efectul lor este redus comparativ cu cel manifestat la indivizii sănătoşi. Bolnavii continuă să aibă rezistenţele vasculare periferice renale şi splanhnice crescute. Faptul pare a se datora, în special, reducerii densităţii receptorilor specifici (down regulation). O pierdere parţială a sensibilităţii la distensie a receptorilor atriali şi ventriculari ar putea conduce la o sinteză şi eliberare insuficientă de peptide natriuretice pentru situaţia hemopdinamică respectivă.

Creşterea eliberării de peptide atriale natriuretice în IC constituie un mecanism de protecţie insuficient, care tinde să se opună efectelor negative ale vasoconstricţiei şi ale hipervolemiei.

În IC există o dereglare a echilibrului dintre mecanismele vasoconstrictoare şi cele vasodilatatoare în favoarea primelor. În afara

Scanned with OKEN Scanner

activării sistemelor simpatic şi SRA şi a secreţiei crescute de AVP şi de ET s-au găsit şi creşteri ale unor substanţe vasoconstrictoare, cea mai semnificativă fiind a neuropeptidei Y.

Producerea de către endoteliul vascular a substanţelor vasodilatatoare, în special a oxidului nitric, anterior denumit factorul de relaxare endotelială (EDRF – endothelium derived relaxing factor) este diminuată în IC.

Activarea neurohormonală şi progresia IC

Este acceptată astăzi ipoteza după care activarea neurohormonală excesivă şi de durată ar antrena inima într-o spirală vicioasă, având ca rezultat agravarea progresivă a situaţiei hemodinamice independent de evoluţia, şi ea progresivă, mai lentă sau mai rapidă a bolii de bază. O dată activate, mecanismele se autoîntreţin şi se opresc spontan numai în cazuri de excepţie.

❼ *Aspecte celular – moleculare privind disfuncţia contractilă în IC*

Modificări celular – moleculare survin în IC în: miocite, nonmiocite şi în ţesutul interstiţial. Pe lângă modificările expresiei genei miocitului pot fi luate în considerare şi alte aspecte, ca de exemplu:

- compoziţia şi funcţia proteinelor contractile;
- homeostazia calciului (Fig. 58);
- căile de traducere a semnalului (signal transduction pathways).

Proteinele contractile

În IC au fost descrise multe modificări în funcţia miofibrilelor intacte, iar în ultimul stadiu al IC au fost observate la microscopul electronic reduceri ale proteinelor miofibrilelor ventriculare.

Adiţional au fost descrise modificări în proteinele reglatoare a miofibrilelor; multe date sugerează o creştere a exprimării troponinei T isoforme fetale şi modificări în exprimarea lanţului uşor al miozinei. Recent s-a stabilit că starea de fosforilare a troponinei I poate fi redusă în insuficienţa miocardului. Aceste modificări în exprimarea şi/sau activitatea proteinelor reglatoare în insuficienţa cardiacă pot teoretic afecta sensibilitatea calciului la miofilamente.

Homeostazia calciului

În insuficienţa cardiacă au fost descrise ample evidenţe care sugerează prelungirea potenţialului de acţiune, a calciului tranzitor (calcium transient) şi o creştere diastolică a concentraţiei calciului.

Scanned with OKEN Scanner

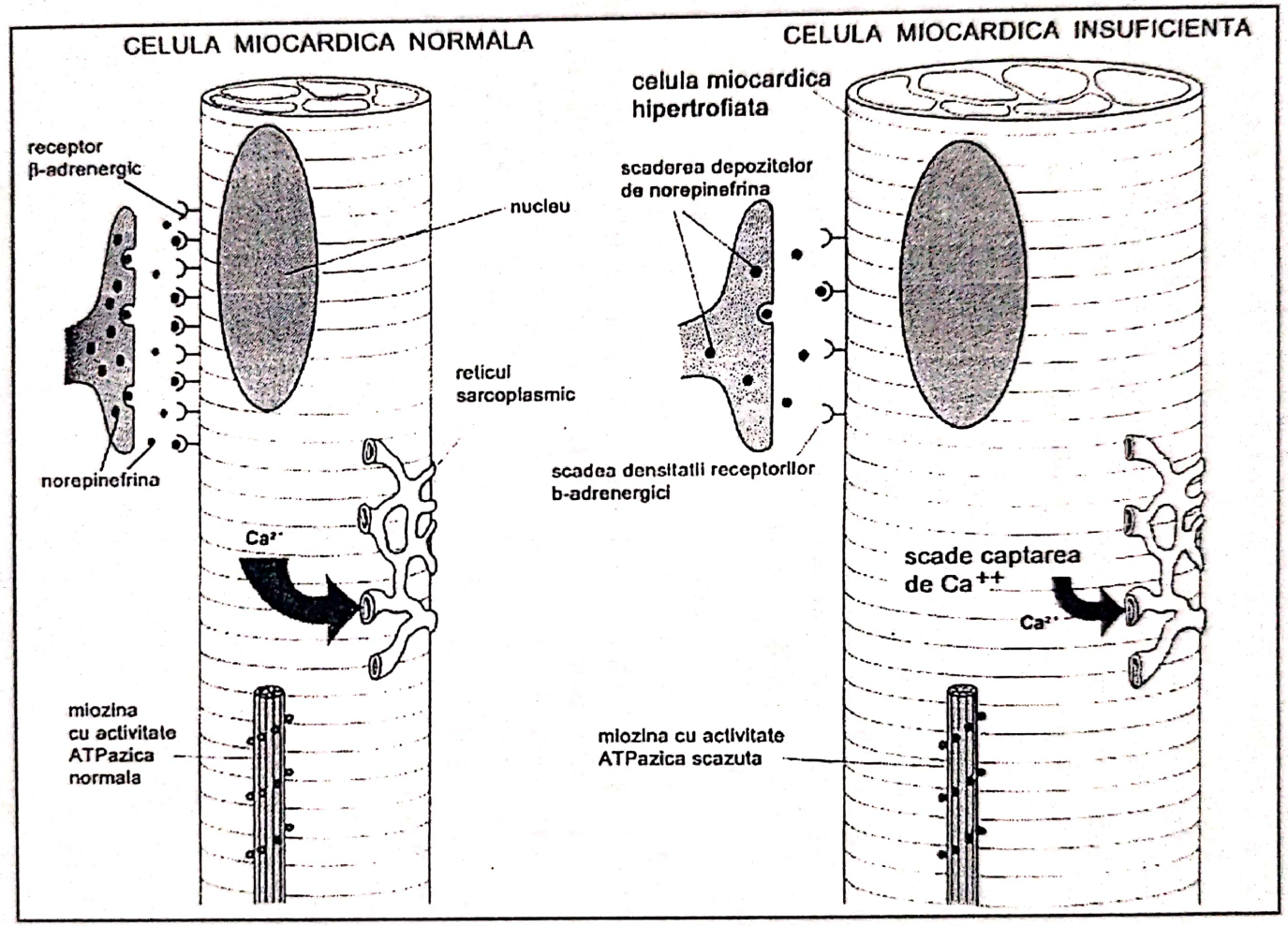


Fig. 58: Caracteristicile biochimice ale insuficienței cardiace congestive (Braunwald, 1999).

Scanned with OKEN Scanner

Traducerea semnalului

Modificări în proteina G mediază căi de traducere a semnalului în insuficienţa inimii umane; proteinele G au rol crucial în cuplarea receptorilor, incluzând β - adrenoreceptori la enzimele efectoare. Celulele cardiace conţin cel puţin două tipuri de proteine G:

- G_s care mediază stimularea adenilat – ciclazei (prin aceasta determină o creştere intracelulară a cAMP, care, pe rând, stimulează influxul de calciu în miocite prin canalele de calciu din sarcolemă şi accelerează acumularea calciului prin reticulul sarcoplasmatic);
- G_i care mediază inhibiţia adenilat – ciclazei şi are efect opus pe mişcările calciului.

Insuficienţa inimii prin cardiomiopatie dilatativă este asociată cu o creştere în activitatea proteinei G_i. Creşterea proteinei G inhibitoare poate explica desensibilizarea activităţii adenil – ciclazei în miocardul insuficient ce conduce la diminuarea răspunsului la alte sisteme receptor, crescând cAMP. Atenuarea răspunsului la catecolamine are drept rezultat deteriorarea capacităţii de acumulare a calciului în reticulul sarcoplasmatic.

În concluzie,

Reducerea activării excesive a sistemelor vasoconstrictoare sau contracararea efectelor lor şi favorizarea acţiunii sistemelor vasodilatatoare naturale, activate ca răspuns la acţiunile primelor, pot constitui mijloace terapeutice eficace în tratamentul sindromului de IC, permiţând nu numai ameliorarea calităţii vieţii acestor bolnavi, dar şi prelungirea duratei de viaţă.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 6

ELEMENTE DE FIZIOPATOLOGIE DIGESTIVĂ

Digestia este inițiată în cavitatea bucală unde se formează bolul alimentar, este continuată în stomac de unde rezultă chimul gastric şi desăvârşită în intestin unde se formează chilul intestinal care, ajuns în intestinul gros unde se absoarbe o mare cantitate de apă, este supus acțiunii florei microbiene aerobe şi anaerobe, transformat în materii fecale care se elimină. Ea este rezultatul interacțiunii echilibrate între activitatea motorie, secretorie şi de absorbție.

Dereglarea uneia din aceste activități poate determina tulburări în mecanismul digestiei şi al absorbției. Se consideră însă că nu orice tulburare a acestor procese are repercursiuni asupra economiei generale a organismului deoarece tulburările unui segment al tubului digestiv pot fi compensate de alt segment sau compensarea se poate face pe seama rezervelor de care dispune organismul. Manifestările clinice apar după depăşirea capacității de compensare.

Reglarea activității digestive

Integrarea diferitelor organe şi sisteme funcționale care participă la realizarea procesului digestiv este asigurată de un aparat central de reglare care intervine în activitatea secretorie şi motorie. Stimularea şi inhibiția activității digestive este realizată pe cale nervoasă şi umorală.

❶ ***Stimularea secretorie nervoasă*** este asigurată de nervul vag, în timp ce stimularea umorală este mai complexă, variind cu segmentul digestiv sau glandele anexe şi depinzând de producerea unor polipeptide active de tipul gastro – entero – hormonilor:

- *gastrina* (secretată de celulele antrale ale stomacului mai ales când pH – ul sucului gastric depăşeşte 3,5) excită secreția gastrică, pancreatică şi biliară şi în acelaşi timp stimulează musculatura digestivă, mai ales a regiunii antrale, participând la evacuarea gastrică.
- *secretina* (eliberată de celulele mucoasei duodenale în momentul pătrunderii sucului gastric acid) stimulează secreția pancreatică, intestinală şi biliară;
- *pancreozimina* (eliberată tot de celulele mucoasei duodenale) s-a dovedit a fi identică cu colecistokinina;

Scanned with OKEN Scanner

activează funcţia secretorie a pancreasului exocrin şi stimulează contracţia vezicii biliare;

- *enterokinina* (secretată la nivelul celulelor mucoasei intestinale) stimulează funcţia secretorie a celulelor intestinale.
- rol gastrostimulator poate să aibă şi *enterooxintina şi bombesina*.

❷ ***Stimularea nervoasă a motilităţii*** se realizează prin nervul vag cu menţiunea că la nivelul cavităţii bucale mai participă şi nervii cranieni, iar mişcarea vilozităţilor intestinale este realizată de simpatic. De asemenea un rol important revine şi plexurilor intramurale mienterice (Meissner la stomac şi Auerbach la intestin) care sunt stimulate prin distensia declanşată de bolul alimentar, chimul gastric, chilul intestinal şi sunt subordonate efectului stimulator al parasimpaticului şi inhibitor al simpaticului (Fig.59).

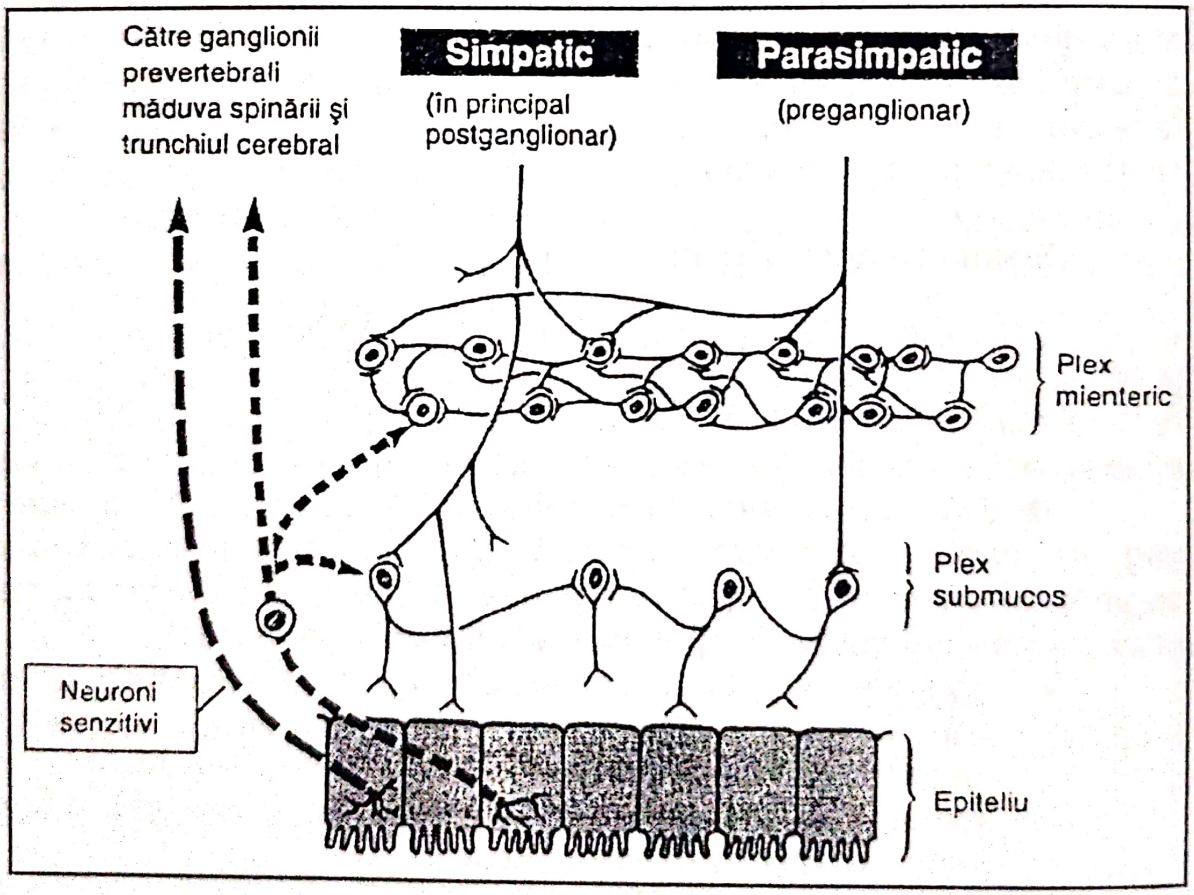


Fig. 59: Controlul nervos al peretelui intestinal (plexurile mienteric şi submucos), controlul extrinsec al acestor plexuri efectuat de către sistemul nervos simpatic şi parasimpatic, prezenţa de fibre senzitive cu originea la nivelul epiteliului luminal şi traseu prin peretele intestinal către plexurile

Scanned with OKEN Scanner

enterice şi de aici către ganglionii prevertebrali, măsuva spinării şi trunchiul cerebral (după Guyton, Fiziologie, 1997).

La nivelul sfincterelor simpaticul şi parasimpaticul prezintă efecte inverse în raport cu cele exercitate în restul tubului digestiv.

❸ ***Stimularea umorală a motilității digestive*** este dată de:

- colecistokinină - pancreozimină pentru vezicula biliară,
- de vilikinină (secretată de celulele mucoasei duodenale) pentru mişcările vilozităților intestinale,
- histamina şi bradikinina intensifică peristaltismul intestinal;
- de asemenea hormonii unor glande endocrine ca tiroida şi hipofiza au acțiune stimulantă motorie.

❹ ***Inhibiția activității secretorii şi motorii*** se realizează nervos pe cale simpatică, iar umoral prin intermediul enterogastronei (secretată de celulele mucoasei duodenale la contactul cu sucul gastric hiperacid sau bogat în lipide) care pare să fie identică cu pancreozimina – colecistokinina, precum şi de urogastrona (sediul de formare necunoscut).

Somatostatina (evidențiată în hipotalamus, hipofiză, unele segmente ale tubului digestiv, pancreasul endocrin), similară după unii cu bulbogastrona, pare să aibă un rol inhibitor asupra secreției gastrinei, secretinei, colecistokininei şi a pepsinei şi HCl prin acțiune directă asupra mucoasei gastrice. Serotonina inhibă motilitatea spontană sau provocată a intestinului.

Sialogastrina (obținută din saliva sublinguală), glucagonul şi enteroglucagonul (secretați de celulele mucoasei duodenale), dar mai ales secretina au acțiune gastroinhibitorie. Se mai discută şi rolul inhibant asupra secreției de HCl şi gastrină al polipeptidului intestinal vasoactiv (VIP) secretat de celulele endocrine din mucoasa intestinală şi al polipeptidului gastrointestinal inhibitor (GIP) secretat de celulele mucoasei jejunale. Hormonii unor glande endocrine, medulosuprarenala şi gonadele au de asemenea o acțiune inhibantă.

În geneza tulburărilor aparatului digestiv intervin ***factori etiologici*** extrem de variați ce pot fi clasificați în: endogeni şi exogeni.

Factorii etiologici endogeni pot fi grupați în:

- constituționali,
- funcționali:
  - labilitate psihoafectivă,
  - disfuncție endocrină,
  - distonie neurovegetativă

Scanned with OKEN Scanner

- organici: modificări congenitale digestive sau ale altor organe

Factori etiologici exogeni:

- alimentari: alimentaţie neregulată, neigienică, insuficientă;
- biologici: microbieni, virali, parazitari: Salmonella typhi produce leziuni la nivelul regiunii ileocecale, bacilul dizenteric la nivelul segmentului distal al intestinului gros;
- profesionali: munca la temperaturi înalte determină scăderea activităţii secretorii a întregului tub digestiv, suprasolicitarea fizică, vibraţiile şi zgomotul inhibă secreţia gastrică, radiaţiile ionizante favorizează neoplaziilor;
- sociali: traume psihice, stări de supraîncordare prelungite.

În raport de etapele fiziologice ale funcţiei digestiv – absorbtive se pot descrie:

A. fiziopatologia digestiei bucale;
B. fiziopatologia segmentului esofagian;
C. fiziopatologia activităţii secretorii şi motorii a stomacului;
D. fiziopatologia digestiei intestinale
E. fiziopatologia secreţiei pancreatice
F. fiziopatologia insuficienţei hepatice

FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI BUCALE

La acest nivel se pot produce tulburări senzitivo-senzoriale, motorii sau secretorii.

1.TULBURĂRI SENZITIVO – SENZORIALE

Activitatea normală a tubului digestiv este conştientă numai prin aportul de alimente realizat de un raport optim între senzaţiile de foame (înnăscută), apetit – poftă de mâncare (dobândită) şi de saţietate (înnăscută).

Patologia reglării senzoriale a funcţiei digestive include atât tulburări ale *senzaţiei de foame şi apetit* (bulimia, hiporexia, anorexia, parorexia) care pot apare ca o manifestare digestivă în cadrul unor afecţiuni somatice generale sau neuropsihice, cât şi tulburări de *sensibilitate* (durerea, disfagia) care semnalizează apariţia sau pericolul

Scanned with OKEN Scanner

de apariție a unor tulburări morfofuncționale ale tubului digestiv sau ale glandelor anexe.

2. TULBURĂRI ALE FUNCȚIEI MOTORII (FIZIOPATOLOGIA MASTICAȚIEI)

Prin masticație se măreşte suprafața alimentelor, creşte astfel posibilitatea de hidroliză a lor, iar enzimele salivare îşi pot exercita acțiunile asupra lor. Reglarea masticației se face prin contactul alimentelor cu receptorii cavității bucale de unde pe cale aferentă (ramuri ale trigemenului) se stimulează centrul masticației (bulb şi regiunea inferioară a punții), iar pe calea eferentă (nervii trigemeni, hipoglos, facial) se transmit impulsurile la muşchii masticatori.

Prima etapă a masticației, *prehensiunea*, poate fi abolită sau numai limitată în afecțiuni ale articulației temporo – mandibulare (traumatisme, artrite), leziuni periarticulare, contracturi ale muşchilor maseteri (trismus), afecțiuni ale obrajilor, buzelor, limbii (inflamații, arsuri, cicatrici), precum şi unele malformații congenitale (buză de iepure, gură de lup, anomalii de poziție ale dinților).

Eficiența *procesului masticator* este redusă în:

- inflamații (gingivite, stomatite, glosite),
- leziuni ulcerative ale mucoasei bucale şi linguale,
- oligo – şi anodonții,
- paradontoze avansate, prognatism mandibular.

Deficiențe în prehensiune sau masticație se întâlnesc şi în condițiile unui aparat masticator întact, aşa cum se întâmplă în cazul unor boli psihice (neuroastenii, nevroze avansate, isterie), boli neurologice (paralizii de trigemen, facial).

Deglutiția reprezintă un act complex prin care bolul alimentar este deplasat succesiv din cavitatea bucală în stomac.

Se disting trei etape ale deglutiției:

- bucală (voluntară): bolul alimentar ajuns în spațiul dintre baza limbii şi bolta palatină, trece din cavitatea bucală în faringe;
- faringiană (reflex): bolul alimentar trece din faringe în esofag;
- esofagiană: progresia bolului alimentar spre cardia.

Tulburările deglutiției sunt reprezentate de sindromul disfagic care după localizare poate fi clasificat în sindrom disfagic: buco – faringian şi esofagian.

Sindromul disfagic buco – faringian apare în:

- afecțiuni inflamatorii locale buco – faringiene sau de vecinătate (amigdalite, abcese periamigdaliene),

Scanned with OKEN Scanner

- lezionale (substanţe caustice, neoplasm, lues, TBC),
- corpi străini care dau dureri spontane ce se accentuează prin actul deglutiţiei;
- malformaţii congenitale velopalatine (gură de lup),
- paralizii ale muşchilor deglutiţiei, ale vălului palatin (alimentele pot pătrunde în cavitatea nazală).
- come,
- unele boli neuropsihice (turbare, tetanos).

3. FIZIOPATOLOGIA SECREŢIEI SALIVARE

Saliva este produsul de secreţie al glandelor salivare:

- mari: parotidă, sublinguală, submandibulară;
- mici: diseminate în toată mucoasa bucală.

Glandele parotide secretă o salivă fluidă, seroasă cu rol în împregnarea alimentelor.

Glandele sublinguale secretă o salivă mucoasă cu rol în formarea bolului alimentar şi în deglutiţie.

Glandele submandibulare secretă o salivă mixtă.

Glandele mici secretă numai mucus.

De la centri salivari (pontini şi bulbari) pleacă eferenţe simpatice şi parasimpatice; prin excitare parasimpatică (nervul coarda timpanului) se produce o secreţie crescută de salivă fluidă iar prin stimulare simpatică o secreţie salivară mai redusă, vâscoasă, bogată în mucină şi amilază. În 24 ore se secretă cca 1 – 1,5 l salivă cu o compoziţie relativ constantă.

În funcţie de cantitatea şi calitatea alimentelor, saliva variază cantitativ şi calitativ. Alimentele lichide şi semisolide declanşează o secreţie redusă, cele uscate o secreţie abundentă. Alimentele cu gust plăcut stimulează secreţia unei salive bogate în mucus, iar cele necomestibile o salivă fluidă.

Saliva se compune din:

- 99,4 % apă şi
- 0,6 % reziduu uscat format din:
  - 0,2 % substanţe anorganice şi
  - 0,4 % substanţe organie: mucină (mucoproteină), substanţe azotate neproteice (uree, acid uric, aminoacizi, creatinină), substanţe neazotate (acid lactic) şi enzime (ptialina sau amilaza) care hidrolizează amidonul în dextrină şi maltoză.

❶ *Hipersalivaţia (hipersialie, sialoree, ptialism)* presupune creşterea cantităţii de salivă şi poate fi:

Scanned with OKEN Scanner

- *fiziologică,* apare ca reacţie de răspuns după condimente, fum de tutun, ingerare de alimente uscate, în graviditate sau
- *patologică*: se întâlneşte în
  - afecţiuni bucale: stomatite, angine, abcese amigdaliene, parodontite, carii dentare, cancer al limbii, inflamaţia glandelor salivare care prin iritarea ramurilor terminale ale trigemenului stimulează secreţia salivară;
  - apare ca manifestare secundară a unor afecţiuni la distanţă: afecţiunile urechii mijlocii prin excitarea corzii timpanului, în boli neurologice (nevralgii de trigemen, Parkinson, encefalita epidemică, turbare), în boli digestive (ulcerul gastric şi duodenal, cancerul gastric, colicistite, dischinezii biliare, colite), după administrare de parasimpatomimetice.

Hipersalivaţia determină: tulburări locale sau la distanţă: leziuni ale buzelor (ragade), aerofagie prin ingerarea unei cantităţi mari de salivă şi de aer, urmată de dilataţia gastrică şi creşterea pH – ului care reduce digestia gastrică.

❷ *Hiposalivaţia (hiposialie, asialie, aptialism)* poate fi:

- fiziologică: se întâlneşte după ingerarea de alimente lichide, stări emoţionale intense;
- patologică: temporară apare în: deshidratări, stări febrile, în cursul tratamentelor cu spasmolitice (beladonă), cu fenotiazinice (clorpromazina, nozinan);

Hiposialia permanentă apare:

- în paralizii faciale periferice,
- în boala Mikulicz (hipertrofie simetrică a glandelor lacrimale şi salivare) întâlnită în TBC şi boli ale sistemului limfatic (leucemii),
- în sindromul Sjögren (boală de colagen cu insuficienţa glandelor exocrine)

Hiposalivaţia determină o serie de tulburări buco – dentare: uscarea limbii şi a mucoasei bucale, fisurări la acest nivel, tulburări de vorbire, inflamaţii ale glandelor salivare, apariţia cariilor dentare, depozite candidozice albicioase.

❸ *Modificările calitative ale secreţiei salivare* apar în stări fiziologice, dar mai ales în acelea patologice:

- modificarea pH – ului salivar (normal 5,75 – 7,50) prin:
  - administrare excesivă de alcali,
  - eliminarea crescută prin salivă a unor substanţe ca: uree (uremie), acid uric (gută), glucoză (diabet azaharat), calciu (hiperfuncţie paratiroidiană);
- eliminare de virusuri: rujeolă, poliomelită, turbare.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA SEGMENTULUI ESOFAGIAN

La nivelul esofagului se pot diagnostica tulburări senzitivo-senzoriale, modificări anatomice şi tulburări ale motilității.

1. TULBURĂRI SENZITIVO - SENZORIALE

Pot fi descrise cinci forme de manifestare ale tulburărilor senzitivo-senzoriale: disfagia, pirozisul, eructația, regurgitația şi ruminația.

❶ *Disfagia* (dis = greu, neplăcut şi phagein = a mânca) reprezintă manifestarea clinică a tulburărilor deglutiției. Disfagiile de cauză esofagiană sunt mai frecvent mecanice, fiind consecința unor afecțiuni ce determină diminuarea sau comprimarea lumenului esofagian. Disfagia funcțională esofagiană poate fi şi consecința unor variate cauze care produc spasm sau tulburări de dinamică.

❷ *Pirozisul* (pyrosis = ardere) este un simptom caracterizat prin senzația de arsură retrosternală, determinat de iritația esofagului inferior. Este asociat deseori de eructații acide. Pentru a diferenția pirozisul de durerea anginoasă, se poate efectua examenul EKG şi testul Bernstein (perfuzarea alternativă de HCl n/10 şi ser fiziologic printr-o sondă introdusă în esofag la 10-15 cm de cardia).

❸ *Eructația* (eructare = a da afară) este eliminarea, cu zgomot, pe cale esooralã de gaze sau mici cantități de suc gastric din stomac.

❹ *Regurgitația* (re = iarăşi şi gurgitare = a revărsa) presupune revenirea alimentelor ingerate, din stomac în esofag, fără efort de vărsătură. Se întâlneşte în esofagite şi stenoze esofagiene, ca şi în unele afecțiuni gastrice (gastrite, ulcer gastric).

❺ *Ruminația* apare în sindroame psihice şi presupune regurgitații repetate.

2. TULBURĂRI ALE MOTILITĂȚII ESOFAGIENE

Tulburările motorii esofagiene pot fi:

- primare: achalazia, spasmul difuz esofagian, incompetența sfincterului eso-gastric şi
- secundare, în colagenoze, boli neurologice (scleroză în plăci, boala Parkinson), boli de metabolism (diabet zaharat, alcoolism, amiloidoză), boli musculare (Myastenia gravis, distrofii musculare), boli endocrine (mixedem, hipertiroidism), iatrogene (vagotomie, iradiere, scleroterapie.

Scanned with OKEN Scanner

❶ *Achalazia* sau cardiospasmul poate determina apariţia, în timp, a mega-esofagului. Se produce prin:

- creşterea tonusului de repaus al cardiei,
- lipsa de relaxare a cardiei în timpul deglutiţiei şi
- absenţa contracţiilor peristaltice în esofagul inferior (60).

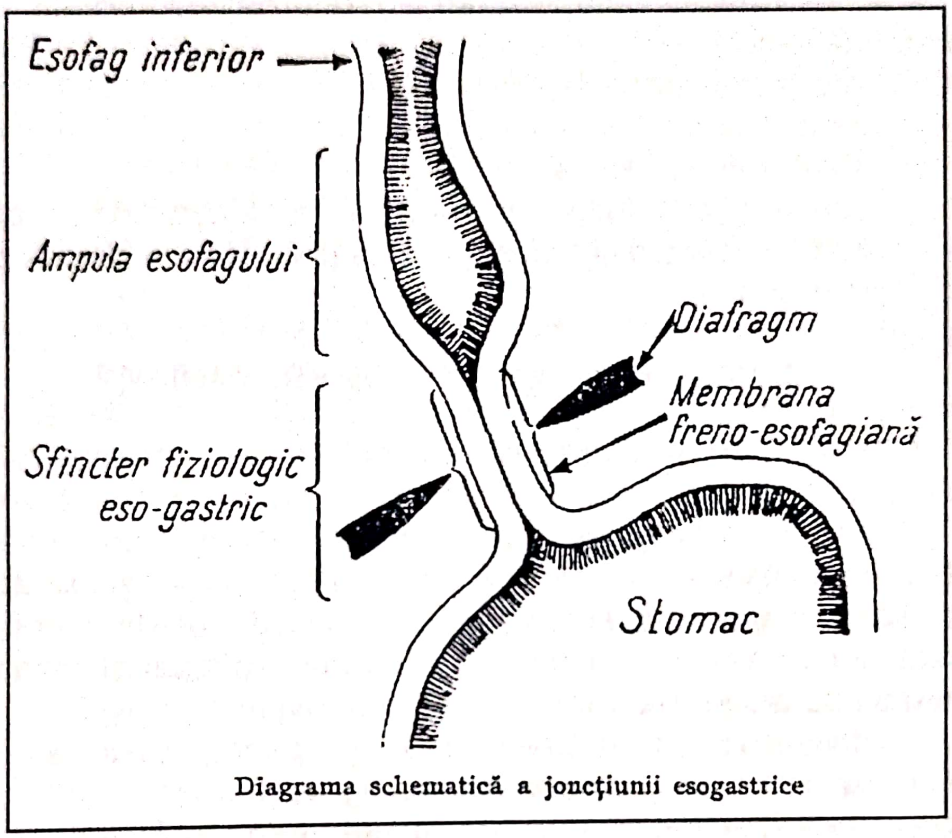


Diagrama schematică a joncţiunii esogastrice

Fig.60: Diagrama schematică a joncţiunii eso-gastrice

❷ *Spasmul difuz esofagian* este o tulburare a dinamicii corpului esofagian, mai accentuată în cele 2/3 inferioare. Apare, mai ales la persoanele anxioase, ca urmare a unor contracţii esofagiene repetate, puternice, care nu se deplasează şi împiedică propagarea normală a undelor peristaltice. Se manifestă prin disfagie intermitentă, dureroasă, ce apare chiar interprandial. Radiologic apare imaginea de esofag "în tirbuşon".

❸ *Incompetenţa sfincterului eso-gastric* reprezintă cauza unei disfagii severe, datorată refluxului în esofag a conţinutului gastric acid. În condiţii fiziologice acest reflux nu se produce deşi presiunea intragastrică > presiunea intraesofagiană cu 10 mm Hg deoarece presiunea la nivelul sfincterului depăşeşte cu 5 mm Hg presiunea gastrică. În timpul digestiei presiunea intragastrică creşte, dar

Scanned with OKEN Scanner

concomitent, se eliberează în circulaţie gastrină. Gastrina măreşte tonusul sfincterului eso-gastric împiedicând refluxul. Consecutiv deglutiţiei, se produce o eructaţie în esofag din cauza relaxării sfincterului. Refluxul conţinutului gastric, prin stimularea receptorilor mucoasei esofagului inferior, declanşează promp o undă peristaltică secundară care evacuează esofagul. Refluxul esofagian devine exagerat, patologic, prin insuficienţă sfincteriană în:

- malpoziţie cardio-tuberozitară,
- hernie hiatală prin alunecare,
- sclerodermie sau ca o
- consecinţă a lezării chirurgicale a sfincterului esofagian inferior (miotomie, rezecţie eso-gastrică, anastomoze eso-intestinale).

3. MODIFICĂRI ANATOMICE ESOFAGIENE

Sunt reprezentate de diverticulii esofagieni şi de sindromul Mallory – Weiss (dilacerarea mucoasei, submucoasei şi uneori, a muscularei).

Diverticulii esofagieni sunt dilataţii parţiale, segmentare, a peretelui ce nu interesează întreaga circumferinţă a esofagului, ci numai parţial. Aceştia apar sub forma unui sac sau deget de mănuşă ce comunică printr-un orificiu cu lumenul canalului esofagian. În funcţie de mecanismul de producere, diverticulii se clasifică în:

- diverticuli de pulsiune produşi prin presiunea bolului alimentar asupra peretelui esofagian şi
- diverticuli de tracţiune ce se formează prin retracţii cicatriceale determinate de procesele inflamatorii sclerozante periesofagiene.

Diverticulii esofagieni se clasifică obişnuit după sediul lor anatomic în:

- diverticuli faringo-esofagieni (Zenker) şi
- diverticuli esofagieni propriu-zişi.

❶ *Diverticulii faringo-esofagieni* se dezvoltă pe peretele posterior al hipofaringelui, la locul de joncţiune al faringelui cu esofagul, deasupra gurii esofagului. La producerea acestor diverticuli contribuie mai mulţi factori:

- un punct slab, lipsit de musculatură, situat între fibrele oblice şi circulare ale muşchiului constrictor inferior al faringelui (triunghiul Leimer),
- un factor mecanic, reprezentat de presiunea exercitată de bolul alimentar şi

Scanned with OKEN Scanner

- un factor dinamic, spasmul intermitent al gurii esofagului, care face ca presiunea exercitată de bolul alimentar să fie şi mai mare şi contribuie la producerea unei hernieri a mucoasei şi submucoasei.

Aceşti diverticuli, de pulsiune, se formează la nivelul peretelui posterior al faringelui, de unde coboară între esofag şi coloană, având tendința de a se deplasa lateral şi de a proemina în regiunea laterală a gâtului, în groapa supraclaviculară. Pe măsură ce diverticulul se măreşte, apare disfagia şi complicații majore ca:

- diverticulită prin putrefacția alimentelor stagnante,
- răguşeală prin paralizia nervului recurent,
- cefalee şi congestie cerebrală prin compresiunea vaselor gâtului,
- hipersalivație, tulburări oculo-pupilare, amețeli şi stări lipotimice prin compresiunea simpaticului.

❷ *Diverticulii esofagieni propriu-zişi* se dezvoltă pe peretele anterior sau lateral al esofagului, între cardia şi gura esofagului şi sunt de două tipuri:

- *Diverticulii de pulsiune* sunt voluminoşi şi se formează cu predilecție în două locuri: la nivelul intersectării esofagului cu bronhia stângă (diverticuli epibronşici) sau imediat deasupra diafragmului (diverticuli epifrenici).

- *Diverticulii de tracțiune* formează majoritatea diverticulilor esofagieni. Sunt situați epibronşic, pe peretele anterior sau lateral al esofagului, în apropierea ganglionilor hilari şi traheobronşici. Inflamația acestor ganglioni sau alte inflamații periesofagiene (pleurezie, pericardită, mediastinită) produc scleroză periesofagiană. Prin retracția țesutului cicatriceal se exercită o tracțiune asupra peretelui esofagian şi astfel se produce sacul diverticular. Aceşti diverticuli evoluează asimptomatic, până când se manifestă una din următoarele complicații: abces pulmonar, mediastinită supurată sau perforații şi fistule eso-bronşice, eso-pericardice sau eso-pleurale.

Scanned with OKEN Scanner

C. TULBURĂRI ALE FUNCȚIEI DIGESTIVE CU LOCALIZARE GASTRICĂ

Alterarea funcției digestive cu localizare la nivelul stomacului presupune tulburări ale secreției şi ale motilității gastrice, la care se adaugă patogenia gastritelor şi a bolii ulceroase.

1. FIZIOPATOLOGIA MOTILITĂȚII GASTRICE ŞI A APARATULUI SFINCTERIAN

Buna desfăşurare a activității motorii a stomacului necesită o coordonare perfectă între tonus, peristaltism şi activitatea secretorie. Tonusul gastric asigură adaptarea permanentă a stomacului la conținut. Peristaltismul realizează amestecul bolului alimentar cu suscul gastric, transformarea lui în chim şi evacuarea fracționată în duoden.

❶ *Tulburări de tonus: hipotonia, atonia, hipertonia şi spasmul.*

În *hipotonie*, stomacul nu se poate mula pe conținutul său şi astfel alimentele se acumulează în partea inferioară a stomacului care se lărgeşte. Adesea hipotonia este însoțită de hipoperistaltism şi hiposecreție gastrică. Se favorizează fermentarea alimentelor.

Hipertonia însoțeşte cel mai ades unele boli gastrice organice (boala ulceroasă, gastrita) sau funcționale, precum şi unele boli extragastrice (inflamații apendiculare, colică hepatobiliară, colică renală, hipertiroidie), în intoxicații cu plumb şi nicotină.

Spasmul este forma extremă de creştere a tonusului provocată de cauze gastrice sau extragastrice.

❷ *Tulburări ale peristaltismului: hiperperistaltism, hipoperistaltism, dilatația acută a stomacului.*

Hiperperistaltismul este o stare pur funcțională care apare la marii fumători, nevrotici, în tulburări de tranzit piloric. Se caracterizează prin poziția înaltă a stomacului care prezintă mişcări peristaltice frecvente ce pot realiza strangulări funcționale însoțite de dureri.

Hipoperistaltismul este întâlnit de obicei în atonia gastrică, caşezie, boli infecțioase. Poate fi generalizat sau localizat în funcție de cauza care-l determină. În neoplaziile gastrice difuze peristaltismul este abolit.

Dilatația acută de stomac este un sindrom determinat de abolirea tonusului şi peristaltismului gastric. Stomacul este flasc, destins de propriile secreții şi de cele care refluează din duoden. Distensia stimulează secreția gastrică producându-se astfel un cerc vicios (distensie – hipersecreție, hipersecreție – distensie). Este cauzată de paralizia musculaturii gastrice şi în parte de obstrucția piloro –

Scanned with OKEN Scanner

duodenală care se instalează după paralizie. Dilatația survine frecvent după intervenții chirurgicale pe abdomen, traumatisme abdominale, anestezie generală, boli infecțioase, ingestia rapidă şi masivă de lichide reci.

❸ *Tulburări ale activității motorii a pilorului*

Sunt consecința proceselor inflamatorii sau tumorale piloro – duodenale sau de vecinătate, a ulcerelor pilorice, a intoxicațiilor cu substanțe caustice, a excitației psihice, a intoxicației cu morfină care pot determina spasm, stenoză sau insuficiență pilorică.

❹ *Dischinezia gastrică* - asinergismul între activitatea motorie a stomacului şi cea pilorică - poate fi asimptomatică sau însoțită de un sindrom dispeptic. Este determinată de ulcer, tumori gastrice, aderențe.

Toate modificările activității motorii sunt însoțite de tulburări de evacuare ale stomacului:

- evacuare accelerată (diareea),
- evacuare întârziată (constipația),
- evacuare inversată (vărsătura).

Diareea

Volumul normal al materiilor fecale este de 200 – 250 g. Un volum crescut este întâlnit după: abuz de laxative, în sindromul Zöllinger – Ellison, în sindromul Verner – Morrison, post gastrectomie.

Diareea din sd. Zöllinger–Ellison este determinată de: persistența acidității în conținutul duodenal cu creşterea motilității intestinului subțire, de inactivarea lipazei pancreatice şi precipitarea acizilor biliari.

Diareea apoasă cu aclorhidrie şi hipokaliemie este cunoscută ca sindrom Verner – Morrison sau holera pancreatică. Pacienții manifestă diaree de consistență lichidă, cu un volum de 10 l/zi. Rezultă pierderi de K de 300 mMol/zi. Cauza este secreția pancreatică (tumorală) de peptid intestinal vasoactiv.

Diareea post – vagotomie şi diareea asociată cu fibroza chistică poate fi cauzată în cea mai mare parte prin malabsorbția acizilor biliari. Creşterea bacteriilor în intestinul subțire determină diaree apoasă, de asemenea prin deconjugarea acizilor biliari şi malabsorbție. După deconjugarea bacteriană rezultă acizi biliari liberi care inhibă reabsorbția apei în colon. Volumul scaunului este crescut şi asociat cu steatoree.

Scanned with OKEN Scanner

Constipația

Este definită ca retenție prelungită a conținutului colonic sau rectal şi se manifestă clinic prin scaune de consistență crescută, la intervale mari de timp.

Un factor important implicat în constipații îl reprezintă diminuarea reziduurilor din lumen ca efect al consumului mai ales de produse alimentare rafinate care diminuă contracțiile circulare şi propulsive intestinale prin lipsă de excitanți ai presoreceptorilor colonici. De asemenea, hidrocarbonatele în exces determină dezvoltarea unilaterală a florei microbiene şi deci dezechilibrul dintre flora amilolitică şi cea de putrefacție, ceea ce duce la apariția de acizi organici volatili, iritanți pentru zona anorectală, care va deveni spastică şi astfel propulsia conținutului total va fi fracționată.

Constipația este responsabilă de manifestări locale, abdominale sau anorectale, precum şi de unele manifestări generale (anorexie, cefalee, vertije, tulburări psihice, limbă saburală, insomnie, dureri osteoarticulare) atribuite florei microbiene asupra constituienților proteici şi hidrocarbonați cu formarea de indol, scatol, fenol.

Vărsătura (evacuare inversată)

reprezintă un mecanism reflex complex care determină expulzarea bruscă a conținutului gastric la exterior. Reprezintă:

- uneori o reacție de apărare a organismului (după ingestia alimentelor alterate, toxice),
- alteori o manifestare patologică întâlnită în:
  - afecțiuni digestive: iritații faringiene, a vălului palatin, inflamații esofagiene, gastrice, intestinale, afecțiuni hepatobiliare, paraziți intestinali;
  - unele boli renale,
  - boli ale sistemului nervos central,
  - tulburări generale metabolice: uremia,
  - excitarea anormală a analizatorului vestibular, vizual sau auditiv.

Unele substanțe farmacologice (morfina, apomorfina) pot determina vărsături prin stimularea centrului vomei situat în porțiunea latero – dorsală a formațiunii reticulate bulbare.

Deoarece centrul vomei este apropiat centrului respirator, vasomotor, de nucleii vestibulari, de centrul salivației, defecației, vărsătura se poate însoți de:

- modificări respiratorii: tahipnee,

Scanned with OKEN Scanner

- modificări cardiovasculare: tahicardie,
- hipersalivaţie,
- transpiraţie,
- paloare.

Vărsătura, de cele mai multe ori, este precedată de senzaţie de greaţă şi hipersecreţie salivară. Greaţa este greu de definit sau de descris; ea precede uneori necesitatea de a voma. Poate fi declanşată prin presiunea crescută asupra stomacului şi duodenului sau prin distensia porţiunii distale a esofagului. Este însoţită de manifestări vasomotorii şi vegetative (ameţeli, sudoraţie, hipersalivaţie, cefalee, tahicardie).

Debutul vomei este reprezentat de un inspir profund, urmat de ridicarea palatului moale şi a laringelui, simultan cu coborârea epiglotei care acoperă glota. Inspirul este urmat de expir forţat. Refluarea conţinutului gastric se face astfel numai pe gură. Vărsătura se realizează prin relaxarea cardiei şi a fundului stomacului, contracţia duodenului şi pilorului, cu deplasarea conţinutului spre partea superioară a stomacului. Concomitent, se produce contracţia puternică a diafragmului şi a muşchilor abdominali, creşte presiunea intraabdominală şi se favorizează refluarea conţinutului gastric spre esofag. În acest timp la stomac apar rare unde antiperistaltice; uneori apar însă şi unde antiperistaltice intestinale care permit trecerea conţinutului intestinal în stomac şi eliminarea lui în exterior (vărsătură bilioasă sau fecaloidă).

După aspectul conţinutului se disting următoarele tipuri de vărsături:

- alimentare precoce, când alimentele au suferit modificări reduse şi tardive, când alimentele sunt mai mult sau mai puţin alterate;
- bilioase, colorate de pigmenţii biliari în galben sau verde;
- apoase, compuse dintr-un lichid acid provocând adesea o senzaţie de arsură esofagiană (pirozis).

O formă minoră de vărsătură apoasă o reprezintă pituitele: cantităţi mici de lichid incolor şi filant ce sunt eliminate mai ales dimineaţa, în special în gastrita etilică.

O formă aparte o reprezintă vărsătura la copil care este frecventă şi este rezultatul unor cauze variate ca: stări febrile, tumori cerebrale, afecţiuni digestive, renale, meningiene, intoxicaţii alimentare,.

Nu este precedată de greaţă, apare uşor şi are aspectul unei regurgitaţii produse de relaxarea cardiei şi contracţia stomacului fără participarea muşchilor abdominali.

Vărsăturile, la copil, sunt favorizate de:

- de imaturitatea morfofuncţională a aparatului digestiv,

Scanned with OKEN Scanner

- de poziția verticală a stomacului,
- de forma stomacului (dezvoltarea redusă a micii curburi),
- de contracția mai marcată a sfincterului piloric,
- de deschiderea liniară a esofagului în stomac.

În cazul când vărsăturile la copil sau la adult sunt frecvente, apar tulburări foarte grave care pot duce la exitus. Se elimină apă, electroliți (Cl^+, H^+) care uneori nu mai pot fi înlocuiți prin aport alimentar normal (stenoză pilorică). Pierderea unor cantități mari de HCl duce cu timpul la instalarea unor alcaloze decompensate. O consecință a alcalozei este tetania gastrogenă (prin scăderea concentrației Ca^{2+}) ce se observă în unele cazuri. De asemenea, se produc tulburări renale funcționale cu creşterea azotului neproteic în ser şi instalarea în cele din urmă a uremiei prin retenție.

2. FIZIOPATOLOGIA SECREȚIEI GASTRICE

Cea mai importantă substanță anorganică din sucul gastric este *acidul clorhidric*, prezent în cantitate de 1,8 – 2,3 g %o, din care 0,7 – 1,4 g %o sub formă liberă şi aproape 1 g %o sub formă combinată.

Secreția de HCl este direct proporțională cu numărul celuleor parietale. Cu ajutorul substanțelor indicatoare s-a arătat că celulele parietale au în canalicule o puternică reacție acidă (pH = 1), în timp ce în interiorul celulei există un pH identic cu al altor țesuturi (pH > 7,2).

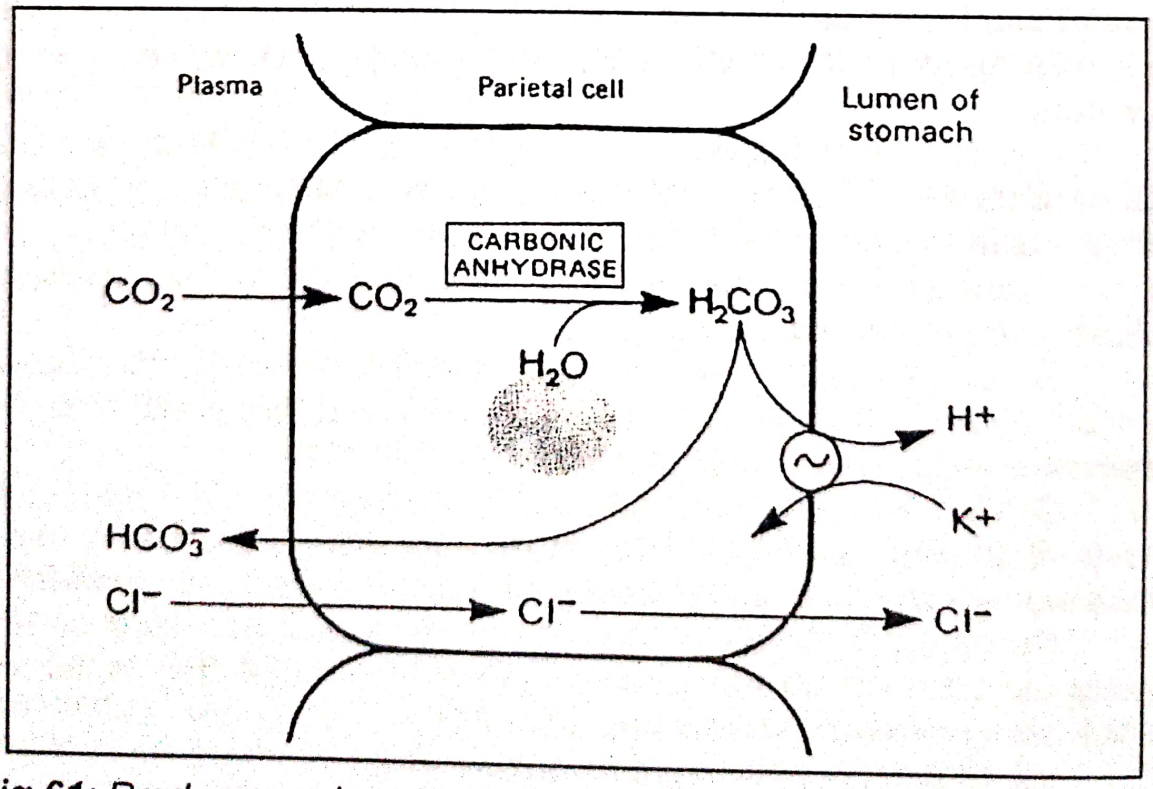


Fig.61: Producerea de acid clorhidric la nivelul celulei parietate gastrice

Scanned with OKEN Scanner

Modalitatea de trecere a H^+ din celula parietală în lumenul canaliculelor excretorii împotriva unui gradient de concentraţie este încă insuficient clarificată. *Ionul de hidrogen* este transportat activ prin membrana celulei parietale spre canaliculele excretorii. Ionul de clor este transportat şi el prin acelaşi mecanism activ. Secreţia de H^+ şi Cl^- este în general cuplată, astfel încât în lumenul canaliculelor celulelor parietale ajung cantităţi echivalente din ambii ioni (Fig.61).

Secreţia gastrică este rezultatul amestecului produşilor elaboraţi de celulele glandelor mucoase: glande fundice, pilorice şi cardiale.

Celulele parietale ale porţiunii fundice secretă HCl şi factor intrinsec (o glicoproteină cu rol de transport şi de protejare a vitaminei B_{12} împotriva digestiei peptice). Celulel principale (zimogene) ale regiunilor fundice şi antrului produc pepsinogen.

În 24 ore se secretă 1 200 – 2 000 ml suc gastric.

Sucul gastric neamestecat cu alimentele are un pH de 1,5 – 2,5. În compoziţia sucului gastric intră:

- 99,4 % apă şi
- 0,6 % reziduu format din:
  - substanţe anorganice, din care cel mai important este HCl,
  - substanţe organice: enzime (pepsinogen, labferment, lipaze), acid lactic, acid citric, mucină.

Acidul clorhidric: exercită un efect bactericid, activează pepsinogenul, denaturează proteinele şi le pregăteşte pentru acţiunea proteolitică a pepsinei, transformă Fe^{3+} în Fe^{2+} absorbabil în contact cu mucoasa duodenală.

- Pepsina scindează proteinele în albumoze şi peptone.
- Lipaza transformă grăsimile emulsionate în acizi graşi şi glicerol.
- Labfermentul, în prezenţa Ca^{2+}, precipită cazeinogenul solubil transformându-l în cazeină şi paracazeină.
- Mucina asigură protecţia mucoasei gastrice faţă de acţiunea pepsinei şi a HCl.

Reglarea secreţiei gastrice se face prin control neurovegetativ şi umoral şi se desfăşoară în trei faze succesive:

❶ *Faza cefalică* are un mecanism exclusiv nervos, reflex necondiţionat determinat de excitarea papilelor gustative linguale la contactul cu alimentele ingerate sau reflex condiţionat declanşat de stimulii senzoriali (olfactiv, optic, auditiv);

❷ *Faza gastrică* are două mecanisme:

Scanned with OKEN Scanner

- unul nervos, reflex necondiţionat declanşat de pătrunderea alimentelor în stomac, distensia acestuia şi excitarea mecanică receptorilor gastrici şi a nervului vag;
- unul umoral produs prin excitarea chimică a alimentelor şi secreţia de gastrină care, pe cale sanguină, stimulează glandele fundice mai mult pentru secreţia de HCl şi mai puţin pentru pepsină
- faza intestinală are un mecanism mai mult umoral, hormonii eliberaţi din mucoasa duodenală în urma contactului cu chimul gastric inhibă secreţia gastrică.

Gastrina stimulează direct celulele parietale, în special prin creşterea eliberării de histamină din celulele enterocromafine – like (CEL) din corpul stomacului. Creşterea secreţiei acide este consecinţa formării histaminei, prin stimularea receptorilor H_2 de pe celula parietală.

Bombesina (peptidul eliberator al gastrinei) stimulează eliberarea în exces a gastrinei antrale şi a aciditătii gastrice la pacienţii cu ulcer duodenal. Bombesina poate de asemenea inhiba secreţia acidă la subiecţii sănătoşi, dar nu şi la majoritatea pacienţilor cu ulcer duodenal, probabil printr-un efect mediat de somatostatină.

Histamina este secretată de către celule specializate aflate în mucoasa gastrică şi de mastocitele din organism. Aceasta acţionează prin intermediul receptorilor H_1 şi H_2 de la nivelul organelor ţintă. La nivelul stomacului aceasta determină atât creşterea secreţiei de HCl (prin stimularea celulelor parietale – CP), cât şi a volumului sucului gastric. Dacă receptorii H_1 (care răspund de reacţiile alergice generale) sunt inhibaţi de antihistaminice, receptorii H_2 (care răspund de stimularea secreţiei de HCl) sunt inhibaţi prin cimetidină sau alte asemenea preparate.

Tulburările secreţiei gastrice sunt: cantitative şi calitative.

❶ *Hipersecreţia* (chiar şi în absenţa excitantului alimentar) este cel mai adesea asociată cu hiperaciditatea.

Hipersecreţia: funcţională este determinată de stimularea celulelor parietale ca urmare a activării vagale sau umorale prin gastrină iar cea organică poate fi determinată de leziuni ale mucoasei gastrice sau de sporirea numărului total de celule parietale.

❷ *Hiposecreţia* se produce prin factori ce afectează celulele parietale fundice sau care deprimă mecanismele de stimulare ale secreţiei şi poate să apară în: afecţiuni gastrice (gastrita atrofică din anemia Bierman, cancer gastric), afecţiuni endocrine (hipogonadism, hipertiroidism, diabet, maladia Addison) sau afecţiuni generale (deshidratări, boli infecţioase acute, sarcină).

Scanned with OKEN Scanner

❸ *Tulburările secreției de mucus* - la bolnavii cu ulcer duodenal există hiposecreție, în timp ce la cei cu gastrită hipertrofică există hipersecreție de mucus.

❹ *Tulburări ale secreției de pepsină.* Secreția de pepsinogen este stimulată nervos de vag şi umoral de gastrină. Hipersecreția şi hiperaciditatea sunt adesea însoțite de creşteri de pepsinogen fără însă a exista întotdeauna o corelație cu secreția de HCl.

❺ *Tulburări ale secreției de HCl*

Hiperclorhidria – hiperaciditatea (HCl liber > 110 mEq/ 24 ore, iar aciditatea totală > 170 mEq/24 ore).

Hipersecreția şi hiperaciditatea tulbură digestia intestinală şi absorbția producând steatoree şi diaree apoasă. Secreția acidă a stomacului poate fi o cauză de grave alterări anatomice ale esofagului în cazul refluxului gastroesofagian.

Hipoclorhidria – hipoaciditatea (aciditatea totală < 55 mEq/24 ore şi HCl liber sub 50 % față de normal).

Fiziologic, apare la bătrâni, la muncitorii care lucrează la temperaturi înalte. Cantitativ, sucul gastric poate fi normal sau crescut.

Anaciditatea – aclorhidria (absența HCl şi un pH al sucului gastric de 6 după stimulare farmacodinamică). Se întâlneşte în 4 % la tinerii sănătoşi şi 14 – 20 % la bolnavii spitalizați. Aclorhidrie adevărată histamino – refractară este întâlnită în gastrita atrofică, cancer gastric, anemia pernicioasă, boala Addison, la subnutriți.

Consecințele anacidității:

Se produce tulburarea indirectă a digestiei peptice şi directă a țesutului conjunctiv, a cărui degradare are loc exclusiv la nivelul stomacului; se multiplică numărul şi speciile bacteriene gastrice (în mod normal în stomac se găsesc puțini bacili şi coci gram pozitiv; în anaciditate se pot izola din stomac germeni patogeni ca: streptococ hemolitic, stafilococ şi uneori chiar floră gram negativă specifică intestinului gros); se produce o supraactivitate pancreatică ce suplează deficiența gastrică. Când funcția pancreatică este deficitară, apare diaree gastrogenă în care semnul caracteristic este scaunul putrid (într-un număr restrâns de cazuri). Cel mai frecvent la aceşti bolnavi predomină fenomenul de constipație. Pe acest fond de anaciditate gastrică se poate dezvolta anemia pernicioasă, feriprivă, osteoporoză (prin scăderea absorbției de vitamină B_{12}, fier, calciu).

Achilia gastrică - lipsa secreției de HCl şi a pepsinogenului, dar cu persistența secreției de mucus. Din punct de vedere etiologic se întâlneşte:

- achilia gastrică constituțională;
- achilia dobândită care după cauză poate fi:

Scanned with OKEN Scanner

- gastrică: gastrite cronice progresive, gastrite secundare ulcerelor vechi, neoplasmelor gastrice, hepatitelor cronice, uremiei;
- infecțioasă - după boli infecțioase;
- toxemică - secundar unor boli maligne, caşexiei;
- reflexă - prin reflex viscero – visceral (colecistită cronică);
- endocrină: hipertiroidie, hipofuncție gonadică, boala Addison, diabet zaharat;

psihogenă: situații conflictuale, emoții puternice.

3. SINDROAME DIGESTIVE CU LOCALIZARE GASTRICĂ PRIN TULBURĂRI FIZIOPATOLOGICE COMPLEXE

Tulburările în activitatea motorie sau secretorie pot să apară sub formă izolată, dar pot să fie şi combinate determinând modificări de tranzit, de secreție, de digestie sau ulcerații, producând diverse sindroame clinice.

GASTRITELE

Gastrita sau inflamația stomacului poate fi: acută sau cronică. Ea are o etiologie: exogenă sau endogenă.

Gastritele de origine exogenă

Sunt produse de o serie de substanțe ingerate, care prin efectele lor termice, chimice, toxice sau bacteriene determină apariția unei inflamații. Se menționează astfel alimente foarte calde sau foarte reci, foarte condimentate, alcoolul, nicotina, unele medicamente (digitală, acid salicilic, iod, fier), substanțe chimice acide sau alcaline puternice, substanțele toxice (Pb, Hg, As), alimentele alterate sau contaminate prin bacterii.

Gastritele de origine endogenă se întâlnesc în stări infecțioase intercurente (prin acțiune bacteriană sau toxică), în excreția de substanțe toxice prin mucoasa gastrică (uremie). Gastrita poate să mai apară în cazul stazei gastrice prelungite, a refluxului duodeno – gastric de săruri biliare, a acțiunii anticorpilor anticelule parietale.

Indiferent de etiologie, secreția acidă a stomacului este mai mult sau mai puțin alterată, iar secreția de mucus este crescută (excepție gastrita atrofică). Nu există o corelație strânsă între cantitatea de HCl secretat şi gravitatea leziunilor organice. Se consideră însă că gastritele acute, unde retrodifuziunea ionilor de hidrogen este dominantă, sunt însoțite de hipo- sau chiar aclorhidrie. În gastritele cronice, datorită distrugerii progresive a celulelor parietale, acidul clorhidric scade treptat până la aclorhidrie.

Scanned with OKEN Scanner

În ***patogenia gastritelor acute*** s-au emis mai multe ipoteze:

❶ *Alterarea barierei mucoasei*

Prin bariera mucoasei gastrice se înțelege calitatea pe care o are aceasta de a se opune retrodifuziunii ionilor, în special de H^+, din lumenul gastric în mucoasă şi a trecerii Na^+ şi K^+ din mucoasă spre lumen. Alterarea mucoasei înseamnă:

- retrodifuziunea ionilor de H^+ (cu producerea acidozei intramucoase),
- creşterea luminală a concentrației de Na^+ şi pepsină,
- eliberarea de histamină în mucoasă şi lumen,
- stimularea consecutivă a secreției gastrice (creindu-se un cerc vicios).

❷ *Refluxul duodeno – gastric* expune mucoasa gastrică la acțiunea conținutului duodeno – bilio – pancreatic, în special a acizilor biliari conjugați şi lizolecitinei care au efecte citotoxice asupra epiteliului gastric (Fig.62).

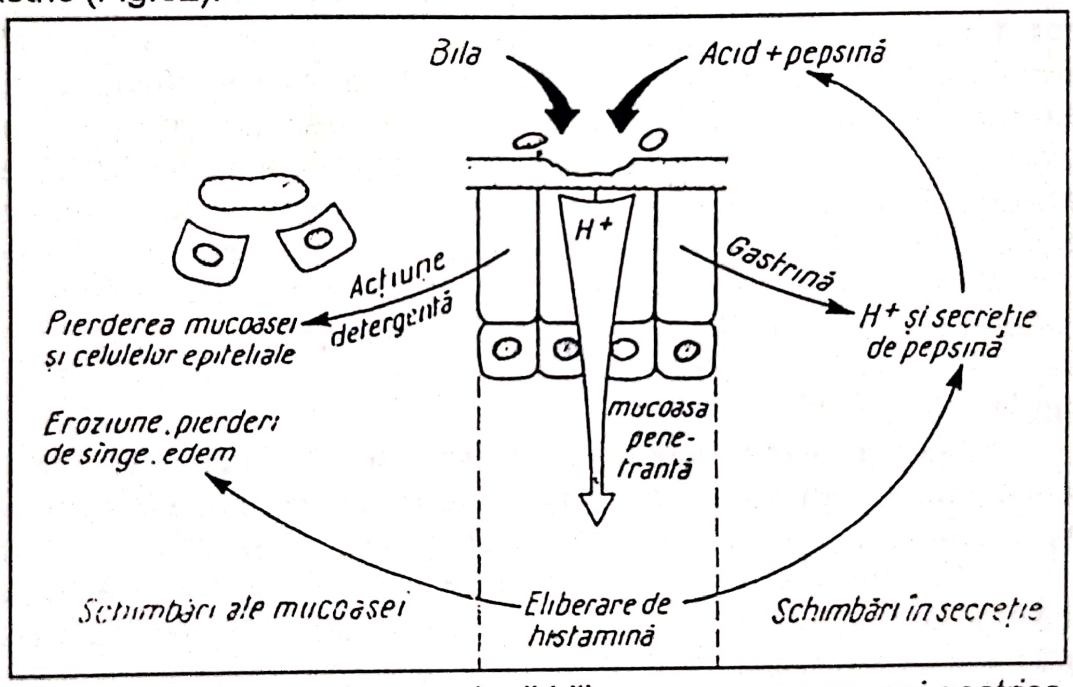


***Fig.62**: Consecințele agresiunii biliare asupra mucoasei gastrice (după Puşcaş I. Probleme actuale şi concepții noi în patologia gastro-duodenală, Ed.Medicală, 1978, pag.169)*

❸ *Modificările microcirculației gastrice* întâlnite în stările de hipotensiune (şoc, hemoragii masive), vasoconstricție reflexă cu deschiderea şunturilor arterio – venoase şi trecerea sângelui direct în submucoasă determină ischemia mucoasei favorizând apariția leziunilor degenerative celulare. Acest mecanism vascular este întâlnit mai ales postoperator, după arsuri, politraumatisme, în stress.

Scanned with OKEN Scanner

❹ *Alterarea metabolismului prostaglandinelor*

Prostaglandinele PGE_1, PGI_2 secretate la nivelul mucoasei gastrice au un rol protector prin:

- stimularea secreției de mucus gastric,
- creşterea secreției alcaline mărind debitul de bicarbonați,
- vasodilatație în microcirculația gastrică (produsă de PGI_2).

❺ *Mecanismul de acțiune al unor factori etiologici*

- aspirina nedisociată trece din lumenul gastric în celulele mucoasei, inhibă transportul de sodiu şi sinteza de prostaglandine, favorizează apariția de eroziuni, hemoragii;
- alcoolul are un mecanism care este puțin cunoscut, el produce modificări ale epiteliului mucoasei, inhibă transportul activ al ionilor de H^+ şi Cl^-.

Patogenia gastritei cronice

Atrofia mucoasei gastrice este atribuită de cele mai multe ori unor mecanisme imunologice complexe (Fig.63) care însă nu au fost suficient dovedite. Se consideră că gastrita cronică atrofică, asociată sau nu cu anemia permicioasă, ar fi un exemplu tipic de boală autoimună. Inițierea leziunii ar fi dată de agresiuni asupra mucoasei gastrice prin diverşi agenți endo- sau exogeni; se eliberează antigene gastrice (de membrană, microsomială şi factor intrinsec). Reacția Ag – Ac la nivelul celulei parietale ar determina eliberarea de noi fragmente antigenice care ar întreține mecanismul imunologic.

Manifestare clinică

Gastrita acută debutează brusc prin: eructații, senzație de plenitudine, greață, vărsături (uneori bilioase),dureri difuze în epigastru, uneori febră. În gastrita cronică nu există o simptomatologie specifică.

O mare parte din bolnavi rămân asimptomatici, iar ceilalți prezintă simptome dispeptice nespecifice: anorexie, greață, pirozis şi hipoaciditate gastrică.

Anaciditatea se însoțeşte adesea de tulburări ale digestiei, dezgust față de carne şi diaree gastrogenă. Exacerbarea post – alimentară a simptomelor diferențiază gastrita de ulcer, care prezintă o simptomatologie orară diferită.

O formă particulară de gastrită este reprezentată de sindromul Ménétrier, unde se găseşte o asociere de gastrită hipertrofică cu îngroşări considerabile a pliurilor mucoasei şi o marcată pierdere de proteine. Radiologic se observă o imagine pseudopolipoasă a mucoasei, iar histologic un infiltrat inflamator, mai ales limfocitar.

Scanned with OKEN Scanner

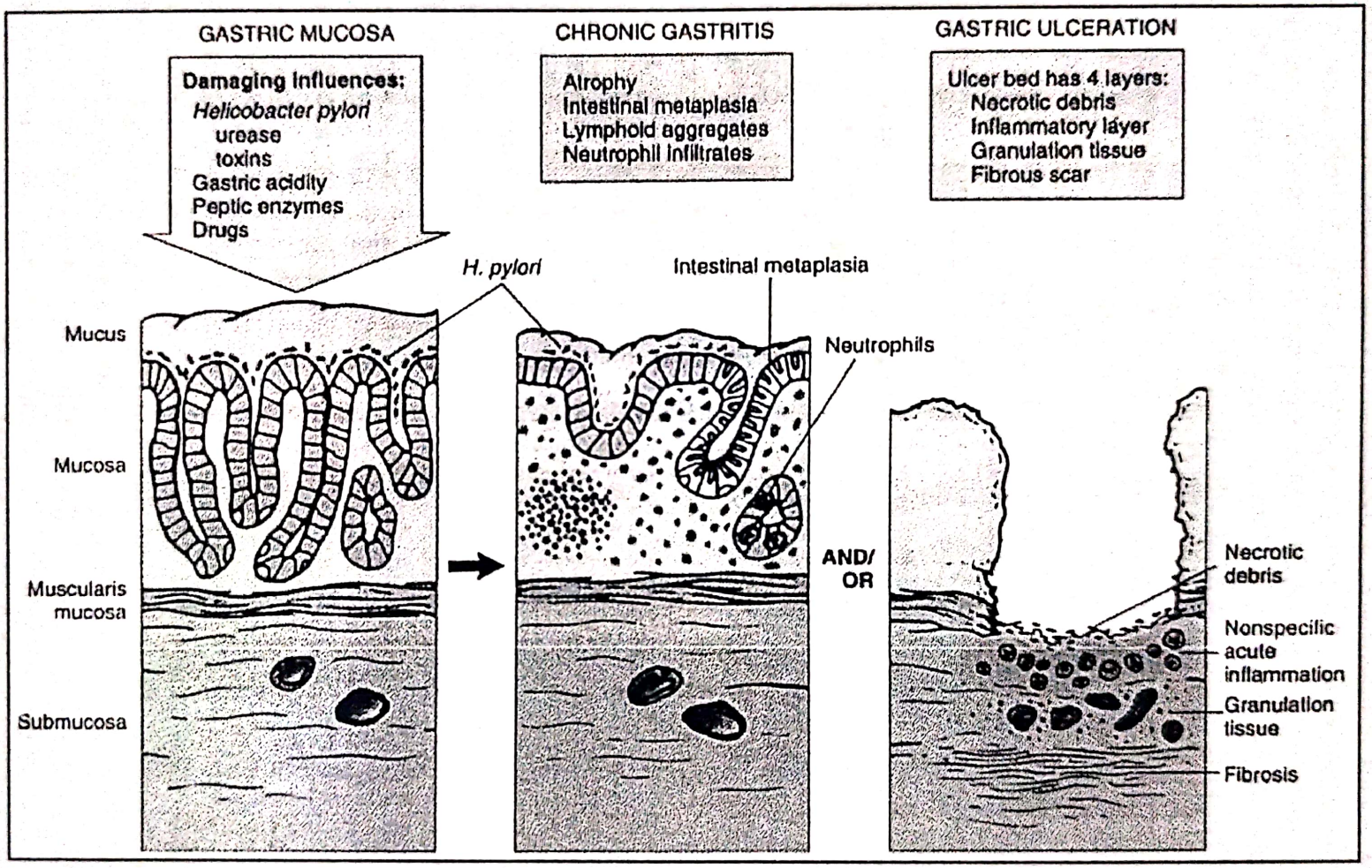


Fig.63: Patogenia leziunilor gastrice, în evoluție (după Kumar, Cotran, Robbins, 1997)

Scanned with OKEN Scanner

Gastritele sunt actualmente clasificate după sistemul Sydney în trei categorii (acute, cronice şi ca forme speciale), după topografie (antrale şi/sau ale corpului) şi morfologic prin cinci variabile histologice. Subiecţii sănătoşi pot prezenta o inflamaţie minimă a mucoasei gastrice, iar cu vârsta celulele parietale şi aciditatea scad la majoritatea populţiei datorită gastritelor atrofice ale mucoasei corpului şi a înlocuirr celulelor secretorii cu alte tipuri de celule non exocrine.

Helicobacter pylori în afecţiunile gastrice şi duodenale

Deşi această bacterie a fost descoperită în stomac la sfârşitul sec. XIX, abia în secolul nostru a putut fi caracterizată, prin microscopie optică şi electronică, iar mult mai târziu (1983) a putut fi izolată, cultivată şi denumită succesiv *Campylobacter pylori şi în final H. pylori.*

Helicogacter pylori a fost considerată ca fiind agentul cauzator al gastritelor non – autoimune ale antrului şi corpului gastric. In vivo, această bacterie poate creşte doar în mucusul gastric, aderă la epiteliul gastric şi produce inflamaţia stomacului, metaplazie de mucoasă duodenală cu duodenită activă (precursoare a ulcerului duodenal). Modul de transmitere al bacteriei este încă necunoscut. Contactarea infecţiei este rară la adult şi survine frecvent în copilărie, fiind asociată cu lipsa de igienă şi cu infecţiile suprapuse. Infecţia acută la oameni este de multe ori asociată unor manopere medicale (tubaj gastric sau endoscopie) şi determină gastrită acută şi hiposecreţie acidă, de obicei autolimitată. Prevalenţa infecţiei este de 5 – 95 % şi aproape toate aceste infecţii produc, sub aspect histologic, gastrite non – ulcerative. Câteva produc o pangastrită severă, care poate evolua spre ulcer gastric sau carcinom sau la limfom cu celule B din sistemul MALT (mucosal associated lymphoid tissue); altele determină gastrită antrală şi ulcer duodenal.

Aproximativ 95 % dintre ulcerele duodenale şi gastrice benigne sunt asociate cu H. pylori. Jumătate dintre cancerele gastrice sunt atribuite infecţiei cu H. pylori.

O mare virulenţă a H. pylori a fost legată de citotoxina asociată genei A (CagA), recunoscându-i-se rolul patogenetic în ulcerul peptic şi în cancerul gastric; aceasta induce direct o accentuare a inflamaţiei în timp ce speciile CagA negative produc un răspuns inflamator mai redus. Unii cercetători consideră că există o asociere între anumite specii virulente de H. pylori şi cardiopatia ischemică; această asociere s-ar datora răspunsului cronic inflamator cauzat de infecţie, luându-se în considerare infecţia survenită la o vârstă tânără.

Se sugerează faptul că privaţiunile populaţiei favorizează creşterea ratei de infecţie cu H. pylori în copilărie, rezultând gastrite

Scanned with OKEN Scanner

severe (ale corpului stomacului) care pot scădea numărul celulelor parietale şi în consecinţă să apară hiposecreţia de HCl, care determină metaplazia (rar dezvoltată în duoden).

Au fost sugerate mai multe mecanisme care să explice modificările endocrine în stomacul infectat cu H. pylori:

- hidroliza ureei prin ureaza bacteriană creşte pH – ul mucusului care interferează cu feed – back – ul normal al inhibării secreţiei de acid prin gastrină;
- modificările endocrine produc mediatori ai inflamaţiei aşa încât citokinele difuzează de la celulele implicate în inflamaţie;
- eliberarea în exces de peptide plasmatice şi aminoacizi din mucoasa gastrică lezată de H. pylori determină hipergastrinemie.

Inflamaţia tractului gastrointestinal la om este frecvent datorată infecţiei prin bacterii patogene ca: Helicobacter pylori, Clostridiu, Salmonella, Shigella, speciile de Campylobacter.

În tractul gastrointestinal normal există o interacţiune constantă între mecanismele protectoare ale gazdei şi microorganismele intraluminale şi produşii lor. După depăşirea locală a protecţiei mucoasei gazedei, microorganismele patogene cauzează inflamaţia caracterizată prin migrarea celulelor circulante în mucoasa intestinală.

Peste 90 % din totalul expunerilor organismului uman la bacterii survine la nivelul suprafeţei mucoasei tractului intestinal. Această expunere se face asociat ingestiei de alimente, iar în colon prin existenţa unei bogate şi complexe populaţii de microorganisme (estimată la 10^{14}), incluzând lipopolizaharidul (LPZ) – expresie a bacteriei gram – negative. LPZ (endotoxină) este în general acceptat a fi factorul major responsabil de manifestările toxice din septicemiile cu gram – megativi. Aceste efecte sunt mediate prin inducerea eliberării de citokine (IL 1, 6, 8 şi a factorului de necroză tumorală - TNF α) de către monocitele circulante. Pentru organismul gazdă este esenţial ca bacteriile gram – negative intraluminale şi LPZ liber să nu penetreze în circulaţia sistemică.

Mecanismele de protecţie ale gazdei sunt solicitate nu numai pentru a se evita pătrunderea microorganismelor intraluminale din colon prin mucoasă în circulaţia sistemică, ci şi pentru a se obţine o relativă sterilitate în interiorul lumenului intestinului subţire bogat în nutrienţi. Rolul protector al acidului gastric şi al motilităţii intestinale a fost în cel din urmă recunoscut şi a crescut interesul pentru mecanismele operative de apărare antimicrobiană de la suprafaţa mucoasei.

Scanned with OKEN Scanner

Celulele epiteliului gastrointestinal iniţiază inflamaţia acută după interacţiunea acestora cu bacteria patogenă sau cu toxinele sale prin eliberarea de citokine care induc chemotactismul celulelor inflamatorii circulante. IL–8 este chemoctractant pentru polimorfonuclearele circulante (PMN), prezente în număr mare în inflamaţia acută a mucoasei. Ultima destinaţie a majorităţii PMN pare să fie lumenul, unde acestea migrează ca răspuns la peptidele chemotactice provenite din bacteriile intraluminale. Când microorganismul patogen a fost eradicat, mucoasa intestinală îşi revine la normal, ca rezultat al reparării tisulare şi al remodelării, în care factori ca de exemplu TGF - β par a avea un rol important.

Inflamaţia cronică este urmarea persistenţei microorganismelor patogene (H. pylori în stomac) sau consecinţa disfuncţiei în apărarea mucoasei/mecanismele de vindecare. Celulele epiteliale deteriorate pot iniţia inflamaţie acută (prin secreţia de chemoatractanţi), însă macrofagele din lamina proprie şi celulele T par să aibă un rol major în medierea inflamaţiei cronice intestinale. Monocitele circulante (prezente în mucoasă) sunt responsabile de medierea inflamaţiei cronice intestinale. Expunerea acestor celule la derivatul intraluminal LPZ (în faţa barierei epiteliale distruse) şi la interferonul γ derivat al celulei – T helper 1, conduce la activarea deplină a macrofagelor, capabile să elibereze citokine proinflamatorii (IL – 1, 6, 8 şi TNF α), radicali de oxigen şi enzime proteolitice. Aceşti produşi secretaţi vor perpetua procesul patologic prin recrutarea tot mai multor celule din circulaţia sistemică, distrugând bariera epitelială şi mediind distrugerea tisulară.

BOALA ULCEROASĂ

Sub această denumire se înţelege dezvoltarea unui ulcer pe peretele stomacului sau duodenului. În literatura franceză şi engleză ulcerul gastric şi duodenal au fost descrise sub denumirea de boală ulceroasă şi respectiv de ulcer peptic.

Termenul de ulcer peptic subliniază autodigestia peptică indiferent de localizare, iar termenul de boală ulceroasă reflectă manifestarea locală a unei boli generale.

Denumirea de ulcer gastric şi duodenal este menţinută deoarece cele două localizări se deosebesc:

- epidemiologic, ulcerul duodenal este mai frecvent decât ulcerul gastric şi se instalează la o vârstă tânără; proporţia ulcer duodenal/ulcer gastric este la bărbaţi 4/1, iar la femei

Scanned with OKEN Scanner

2/1. Ulcerul piloric şi duodenal evoluează cu formare de stenoză, iar ulcerul gastric poate degenera malign;

- ulcerul duodenal evoluează cel mai frecvent cu valori crescute ale secreţiei acide gastrice, în timp ce ulcerul gastric se asociază cu valori normale sau scăzute ale HCl;
- evacuarea gastrică în general este accelerată în ulcerul duodenal şi încetinită în cel gastric.

Etiopatogenia ulcerului gastric şi duodenal

Este acceptată ipoteza după care ulceraţia din ulcerul gastric şi duodenal rezultă din dezechilibrul dintre factorul agresiv clorhidropeptic şi factorii de apărare şi mucoasei gastroduodenale, asociat cu factori exo- şi endogeni.

Factorul clorhidropeptic se manifestă prin volum secretor bazal şi nocturn crescut şi secreţia de HCl bazală şi după stimulare crescută. Se consideră secreţia acidopeptică o condiţie "sine qua non" a ulcerogenezei. De fapt, terapia în ulcer este cu atât mai eficientă cu cât reduce aciditatea. Rarele abateri de la distonul "no – acid no – ulcer" sunt reprezentate de apriţia ulcerului gastric benign pe fondul unei anemii permicioase şi absenţa ulceraţiei gastrice în sindromul Zöllinger – Ellison cu o hipersecreţie gastrică marcată.

Factorii de apărare

Mucusul şi stratul mucoid au rol protector pentru mucaosa gastrică. Dacă procesul de sinteză al mucusului nu poate fi asigurat de capacitatea de secreţie (modificări cantitative) sau dacă au loc modificări calitative ale mucusului, celulele gastrice sunt supuse acţiunii peptice a sucului gastric. Stratul mucoid este rezultatul secreţiei celulelor mucoasei de la nivelul criptelor.

Celulele mucoasei gastrice şi duodenale ale bolnavului cu ulcer gastric şi ulcer duodenal prezintă defecte structurale ale lizozomilor şi eliberează uşor hidrolaze care, prin efecte locale şi la distanţă aceentuează catabolismul, favorizează ulceraţia. Hidrolazele au efecte negative asupra stabilităţii mucusului şi stratului mucoid, ceea ce duce la scăderea funcţiei lor de barieră. Rezultatul acestor modificări este retrodifuziunea H^+.

Un rol important în ulcerogeneză îi revine cAMP intracelular, a cărui dinamică este strâns legată de PG locale, în special PGE_2, care favorizează sinteza adenilciclazei; cAMP are rol în sinteza şi degradarea glicoproteinelor şi mucopolizaharidelor, precum şi în asigurarea stabilităţii lizozomilor prin care se împiedică eliberarea hidrolazelor şi astfel se realizează protecţia mucoaselor.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii exo- şi endogeni:

- alimentaţia neregulată, iritantă şi abuzul de substanţe toxice (alcool, nicotină) acţionează direct sau prin refluxul duodeno-bilio–pancreatic stimulând secreţia acidă gastrică;
- factorii medicamentoşi (indometacina, aspirina, corticoizii, cofeina, beta – blocantele) produc stimularea secreţiei acide, scăderea rezistenţei mucoasei, angiospasm la nivelul peretelui gastric;
- stresul fizic sau psihic poate declanşa pe cale hipotalamo–hipofizo–suprarenală sau pe cale hipotalamo–vagală o marcată hiperaciditate;
- hipertoniile vagale stimulează secreţia acido – gastrică şi motilitatea;

infecţiile (80 % din cazuri prezent Helicobacte pilory).

Apariţia ciclică sezonieră a crizelor ulceroase s-a explicat prin variaţiile brutale meteorologice întâlnite primăvara şi toamna ce acţionează pe un anumit teren.

Etiopatogenia ulcerului duodenal

Creşterea secreţiei gastrice acide din ulcerul duodenal este pusă pe seama următorilor factori:

❶ *Stimularea vagală crescută*

Dragstödt atribuie hipersecreţia gastrică unei stimulări vagale excesive. Această ipoteză se bazează pe faptul că secreţia bazală sau nocturnă la pacienţii cu ulcer duodenal este abolită prin vagotomie.

❷ *Masa crescută a celulelor parietale* este ipoteza cea mai acceptată pentru explicarea hipersecreţiei gastrice din ulcerul duodenal. Dintre factorii care controlează populaţia celulelor parietale un rol important revine somatotropului.

❸ *Hipersensibilitatea celulelor parietale*

Studii recente au arătat că celulele parietale ale bolnavilor cu ulcer duodenal sunt mai sensibile decât cele normale, atât în stare bazală, cât şi după stimulare.

❹ *Activitatea enzimatică crescută a celulelor parietale*

Anhidraza carbonică la bolnavii cu ulcer duodenal are o valoare de două ori mai mare decât la sănătoşi. Creşterea nivelului histaminei sau calciului, de cauză endo- sau exogenă stimulează activitatea anhidrazei carbonice şi deci creşterea secreţiei acide la bolnavii cu ulcer duodenal. Inactivarea enzimei prin inhibitori specifici este urmată de scăderea secreţiei acide.

Scanned with OKEN Scanner

❺ *Inhibiția insuficientă a secreției acide*

În mod normal, încetarea secreției gastrice este mediată de un mecanism inhibitor nervos şi hormonal (se ştie că la normal, pH – ul scăzut al conținutului antral inhibă eliberarea de gastrină). La subiecții cu ulcer duodenal această inhibiție este redusă.

Factori endocrini ce intervin]n patogenia bolii ulceroase:

- estrogenii asigură protecția față de ulcerul duodenal la femei. Diferența între sexe ar putea fi mai mult determinată genetic printr-o masă mai mică de celule parietale la femei;
- hormonii suprarenalieni - în boala Addison se găseşte o hiposecreție gastrică, iar ulcerul este aproape inexistent; administrarea cortizonului favorizează apariția ulcerului;
- parathormonul – s-a semnalat prezența ulcerului la pacienții cu hiperparatiroidism şi revenirea la normal în unele cazuri după paratiroidectomie; explicația ar fi dată de excesul de Ca^{2+} care determină o creştere a nivelului seric de gastrină şi deci o stimulare a celulelor parietale.

Diverse afecțiuni cronice asociate bolii ulceroase:

- în ciroza hepatică ficatul nu mai neutralizează histamina;
- în pancreatita cronică se modifică compoziția sucului pancreatic şi se reduce puterea tampon de la nivelul duodenului;
- emfizemul pulmonar cronic – prin hipoxie şi hipercapnie provoacă creşterea secreției acide gastrice.

Actualmente, în fiziopatologia ulcerului peptic se consideră că este implicată secreția gastrică acidă (pH- ul acid) şi infecția cu Helicobacter pylori (Hp), ca agent cauzal.

Ulcerația peptică se produce în situația când acțiunea digestivă a acidului gastric şi a pepsinei depăşeşte rezistența mucoasei. La persoanele sănătoase, autodigestia mucoasei gastrice şi duodenale este prevenită prin mecanisme de protecție care sunt depăşite în zona ulcerației. Hiperaciditatea postprandială este prezentă la cca 70 % din totalul pacienților cu ulcer duodenal.

Cea mai importantă achiziție metodologică pentru studiul secreției gastrice în ultimii o sută de ani a fost măsurarea debitului acid maximal. La testul cu histamină Kay, răspunsul maximal (15 – 45 min după agonist) este găsit dublu față de normal.

Sindromul Zollinger – Ellison evoluează cu:

- ulcer peptic fulminant, ulcere multiple

Scanned with OKEN Scanner

- hipersecreţie gastrică acidă,
- tumoră pancreatică cu celule insulare non B.

Excesul eliberării de gastrină tumorală stimulează celulele parietale, determinând hiperplazie şi hipersecreţie. Sindromul ar putea fi controlat prin gastrectomie totală şi abolirea hipersecreţiei gastrice acide sau prin îndepărtarea tumorii secretante de gastrin – like.

Etiopatogenia ulcerului gastric

Ulcerul gastric clinic este mai rar decât ulcerul duodenal (1/4), dar la autopsie s-a relevat o proporţie egală, ceea ce presupune că poate fi asimptomatic.

În raport cu nivelul HCl, după Johnson există trei tipuri de ulcere a căror patogeneză este diferită:

- tipul I, asociat mai frecvent cu grupa sanguină A, situat în regiunea fundică, cu masa celulelor parietale redusă, cu hipoclorhidrie, cu reflux duodenal;
- tipul II, asociat cu ulcerul duodenal, localizat tot în regiunea fundică, dar cu hipersecreţie acidă;
- tipul III, asociat mai frecvent cu grupa sanguină 0, localizat antral, cu creşterea masei celulelor parietale, cu normo- sau hipersecreţie.

Ca localizare, în ordine descrescândă a frecvenţei, ulcerele gastrice sunt situate în regiunea: micii curburi (60 – 75 %), fundică (15 – 25 %), antropilorică şi juxtacardială.

Teoriile patogenetice sunt multiple, fiecare din ele reliefând unul din aspectele patogenetice.

Demling arată că particularităţile ulcerului gastric la om implică deficitul unui factor de protecţie şi a unui factor vascular. Prin aceşti factori el încearcă să îmbine teoriile mai vechi (a hiperacidităţii) cu cele mai recente (a refluxului duodenal şi a retrodifuziunii). După concepţia lui Demling, procesul patogenetic porneşte de la scăderea factorilor de protecţie a mucoasei gastrice (a mucusului, a barierei biochimice a mucoasei, a regenerării epiteliului) şi calitatea vascularizaţiei.

Modificările cantitative şi calitative ale mucusului scad capacitatea de barieră a mucoasei în calea difuziunii retrograde a H^+. Vascularizaţia redusă de la mica curbură şi din regiunea antrului, asociată cu activitatea motorie intensă constituie argumente pentru rolul factorului vascular în apariţia ulcerului.

Modificările vasculare sunt amplificate de retrodifuziunea H^+ (Fig.64) care, prin acţiunea lor asupra vaselor submucoasei produc o

Scanned with OKEN Scanner

inflamaţie cronică cu ocluzie vasculară, ceea ce ar putea să explice cronicizarea ulcerului gastric şi chiar recidivele.

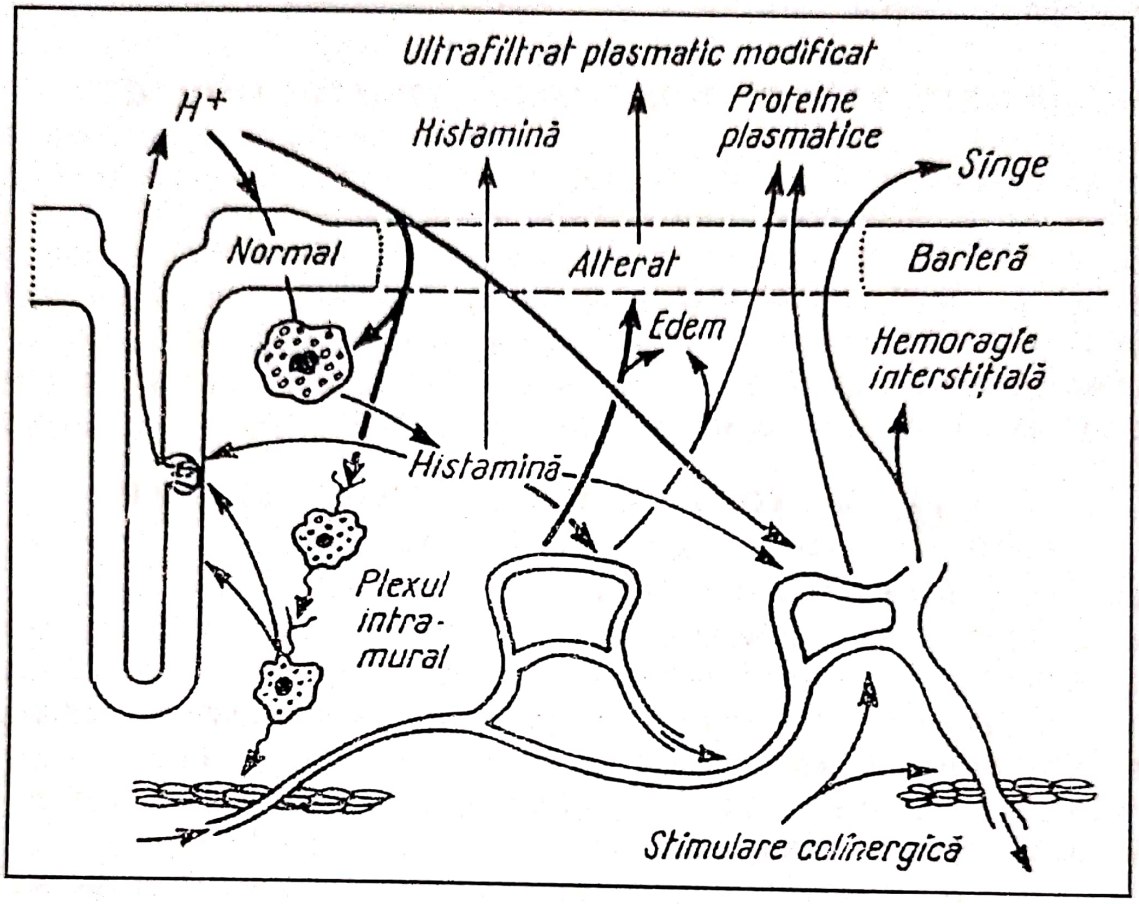


Fig.64: Schemă arătând efectul difuziunii H^+ prin bariera mucoasei gastrice (după Davenport H.W.)

Pe scurt, după această concepţie, evoluţia patogenică a fenomenelor în ulcerul gastric ar fi următoarea: acţiunea clorhidropeptică se exercită asupra zonei cu rezistenţă scăzută a mucoasei gastrice (determinată de factori exo- şi endogeni, printre care şi refluxul biliar) care permite retrodifuziunea H^+, iar aceştia determină inflamaţia celui mai apropiat vas din submucoasă cu ocluzia consecutivă; astfel se produce digestia secundară a mucoasei gastrice cu apariţia nişei.

Simptomatologia ulcerului peptic a fost mult timp considerată tipică. În general , clinic, ulcerul se manifestă prin durere (surdă sau asemănătoare unui spasm cu senzaţie de arsură) ce apare la 1/2 oră după prânz în cazul ulcerului gastric şi tardiv, la 2 – 3 ore, în ulcerul duodenal. Durerea poate fi calmată prin ingestie de alimente (foame dureroasă) în special cu conţinut alcalin. Bolnavul mai poate prezenta greţuri, eructaţii, pirozis, rareori vărsături.

Scanned with OKEN Scanner

Complicațiile sunt rare, cele mai de temut fiind hemoragiile şi perforația; în ulcerul gastric degenerescența malignă reprezintă pericolul principal.

FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI INTESTINALE

Digestia intestinală are loc cu participarea sucului pancreatic, a bilei şi a sucului enteric propriu-zis, şi se produce mai ales în prima jumătate a intestinului subțire. Digestia intestinală reprezintă faza cea mai importantă a întregii digestii şi singura indispensabilă. La nivelul intestinului se manifestă major, absorbția nutrimentelor. Afectarea intestinului se manifestă prin alterarea motilității intestinale, a secreției şi prin tulburări de absorbție (sindromul de malabsorbție).

1. FIZIOPATOLOGIA MOTILITĂȚII INTESTINALE

Intestinul subțire prezintă trei tipuri de mişcări:

- segmentare,
- pendulare,
- peristaltice.

Ultimele două tipuri de mişcări asigură evacuarea intestinului subțire prin valvula ileocecală. Activitatea motorie a colonului se manifestă prin mişcări segmentare lente care-l împart în haustre cu rol în realizarea unui contact intim între conținător şi conținut.

Actul defecației este realizat prin distensia ampulei rectale şi stimularea receptorilor locali care descarcă impulsuri ce ajung la centrii lombosacrați ($S_2 – S_4$). De aici impulsurile merg spre etajele superioare ale SNC şi declanşează senzația voluntară de defecație.

Tulburări ale activității motorii ale intestinului

❶ *Hiperchinezia* – accelerarea motilității intestinale - este determinată mai ales de cauze locale:

- afecțiuni inflamatorii ale intestinului subțire sau gros,
- sindrom de malabsorbție,
- intoxicații diverse,
- avitaminoză.

Hiperchineziile intestinului subțire se asociază cu hipersecreția de mucus şi întotdeauna cu diaree, în timp ce ale intestinului gros pot fi asociate cu diaree sau cu constipație, ca în colita spastică şi cu o hipersecreție de mucus, iar uneori cu hemoragii şi tenesme.

❷ *Hipochinezia* (întârzierea tranzitului intestinal) este determinată de factori variați:

- procese inflamatorii anoperineale,

Scanned with OKEN Scanner

- alimentaţie săracă în rezidii,
- boli neuropsihice,
- boli consumptive,
- malformaţii congenitale.

Factorii cauzali pot fi asociaţi sau unici. Ei pot influenţa mişcările peristaltice şi progresia conţinutului sau pot tulbura numai funcţia segmentelor sigmoido – rectale. Tulburările motilităţii intestinului survin adesea în cursul maladiilor metabolice. Diabetul se poate complica cu diaree, adesea vărsături explosive care survin în general la subiecţii al căror diabet este prost controlat şi prezintă semne de neuropatie viscerală. Alteori diabetul favorizează apariţia atoniei gastrice sau a constipaţiei pe megacolon sau pe megasigmoid. În uremie şi ciroză se observă de asemenea tulburări ale peristaltismului.

2. FIZIOPATOLOGIA SECREŢIEI INTESTINALE

Sucul intestinal (soluţie apoasă, uneori vâscoasă din cauza mucusului şi a celulelor descuamate) este secretat de celulele glandelor exocrine ale mucoasei în cantitate de 2 – 3 l/24 ore. Sucul intestinal este format din:

- săruri minerale (în special bicarbonatul de sodiu ce determină un pH de 7,83),
- substanţe organice formate din mucus cu rol protector asupra mucoasei intestinale şi fermenţi:
  - proteolitici (erepsina care scindează tetra-, tri- şi dipeptidele în aminoacizi, nucleaza care desface acizii nucleinici în mononucleotide şi nucleotidaza care hidrolizează mononucleotidele),
  - amilolitici (cantităţi reduse de amilază, mari de maltază, invertază, lactază care descompun dizaharidele în monozaharide),
  - lipolitici (lipaza care transformă lipidele în glicerol şi acizi graşi).

Stimularea secreţiei intestinale se face pe cale: nervos vegetativă (vag), mecanică (distensie) şi umorală (enterocrinină).

Tulburările secreţiei intestinale sunt mai ales cantitative, hipo- şi hipersecreţia şi se însoţesc de tulburări ale digestiei, motilităţii şi absorbţiei intestinale; prin afectarea producerii enterohormonilor apar şi modificări ale secreţiei biliopancreatice.

❶ *Hipersecreţia* este cauzată de:

Scanned with OKEN Scanner

- afecțiuni ale intestinului subțire: procese inflamatorii, degenerative, tumori,
- tulburări endocrine: boala Bazedow, Addison,
- tulburări nervoase: emoții,
- stări alergice.

Se poate însoți de secreția crescută de mucus şi exudarea endointestinală de proteine care cresc presiunea osmotică din lumen. Se produce iritarea mucoasei intestinale, creşte peristaltismul şi apare diareea.

❷ *Hiposecreția* se întâlneşte în rezecții largi de intestin, în enterita atrofică cronică. Hipoenzimosecreția intestinală globală sau parțială se însoțeşte adesea de maldigestii şi malabsorbții.

FIZIOPATOLOGIA ABSORBȚIEI

Absorbția este procesul cu care se încheie în mod normal digestia; are loc la nivelul intestinului subțire şi mai ales a jejunului, a cărui mucoasă îndeplineşte toate condițiile necesare absorbției.

Absorbția se realizează prin patru mecanisme: transport, difuziune pasivă, difuziune facilitată şi pinocitoză.

Este de subliniat că nu toate substanțele aflate în lumenul intestinal vor fi absorbite pentru că epiteliul celular normal este capabil să excludă numeroase substanțe. În general, compuşii solubili în apă cu o greutate moleculară mare (peste 300), în special ionii polivalenți, tind să nu mai fie absorbiți. Când mucoasa este afectată, ca de exemplu în bolile vasculare mezenterice, capacitatea de absorbție selectivă a substanței este mai mică şi compuşii cu greutate moleculară mare pot fi absorbiți.

Multe substanțe sunt absorbite de-a lungul întregului intestin, altele preferențial în anumite regiuni. Porțiunea proximală a intestinului este locul de absorbție al fierului, calciului, vitaminelor liposolubile, grăsimilor (monogliceride şi acizi graşi). Glucidele se absorb în porțiunea proximală şi mijlocie a intestinului. Aminoacizii sunt absorbiți în cea mai mare parte în porțiunea mijlocie a intestinului, dar şi în zonele inferioare. Ileonul terminal este zona de absorbție majoră pentru săruruli biliare şi vitamina B_{12}, colonul este important pentru absorbția apei şi electroliților, proces care predomină la nivelul cecului. În rect pot fi absorbite unele medicamente.

Tulburările procesului de absorbție:

- absorbția crescută prin creşterea permeabilității barierei intestinale (hipoxie, boli nervoase, boli inflamatorii sau degenerative) facilitează trecerea substanțelor toxice şi a celor care în mod normal nu

Scanned with OKEN Scanner

se absorb. Efectele sunt mai nocive când există şi cauze favorizante (insuficienţă hepatică când nu pot fi neutralizate toxinele; insuficienţă renală când nu pot fi excretate);

- absorbţia redusă, parţială, sindromul de malabsorbţie.

MALABSORBŢIA

Este un sindrom clinic care se traduce prin semne de carenţă alimentară, deşi aportul de nutrimente este normal; totodată, în materiile fecale se găsesc cantităţi importante de alimente nedigerate sau parţial digerate.

Cauzele malabsorbţiei

Se pot diferenţia două grupe mari de mecanisme:

- maldigestia determinată de o tulburare intraluminală prin deficitul funcţiei gastrice, intestinului subţire, pancreasului, bilei. De fapt, malabsorbţia este consecinţa unei maldigestii, căci alimentele prost digerate nu pot fi absorbite.
- malabsorbţia prin tulburări intramurale.

1. Malabsorbţia prin maldigestie (de cauză intraluminală)

➤ Malabsorbţia secundară unei disfuncţii secretorii gastrice apare atât în hipersecreţie (sd. Zollinger Ellison) prin creşterea peistaltismului şi diminuarea timpului de contact dintre alimente şi secreţiile digestive, precum şi în hiposecreţie gastrică (prin inhibarea secreţiei pancreatice). Scăderea pH – ului în condiţiile unei hipersecreţii gastrice acide şi consecutiv inactivarea lipazei pancreatice fac ca sindromul Zöllinger–Ellison să mimeze o insuficienţă pancreatică.

➤ Malabsorbţia secundară deficitului pancreatic apare în pancreatitele cronice şi este determinată de insuficienţa enzimelor pancreatice.

➤ Malabsorbţia din deficitul biliar (icter obstructiv, hepatite cronice, ciroze) se explică prin lipsa sărurilor biliare, cu rol în emulsionarea lipidelor.

➤ În sclerodermie, reducerea motilităţii intestinului subţire poate favoriza colonizarea şi dezvoltarea bacteriană intestinală suficientă a realiza deconjugarea acizilor biliari şi a reduce concentraţia lor sub nivelul micelar.

Forma majoră de manifestare a malabsorbţiei de cauză intraluminală este steatoreea. *Steatoreea* este o malabsorbţie datorată unei tulburări în digestia şi absorbţia lipidelor şi definită prin eliminarea în fecale de cel puţin 5 g lipide/zi (29 nmol de AG), în condiţiile unei

Scanned with OKEN Scanner

diete ce conține 100 g grăsime/zi. Poate fi selectivă, dar obişnuit este asociată unei tulburări de absorbție generalizată. Chiar şi când deficitul primar al absorbției lipidice îl reprezintă icterul obstructiv sau abetalipoproteinemia, modificarea conținutului intestinal şi invazia bacteriană conduce la malabsorbții generalizate.

Tulburările lipolizei sunt consecința unui deficit de acizi biliari (prin obstrucție a căilor biliare, afecțiuni ileale sau invazie bacteriană) sau prin deficit de lipază (insuficiență pancreatică, hipersecreție gastrică, acidă cu inactivarea lipazei la pH scăzut sau sechele postgastrectomie cu o stimulare inadecvată a pancreasului). Întrucât formarea miceliilor de lipide necesită prezența activă a lipazei şi a acizilor biliari, inactivarea lor intraluminală determină steatoreea.

2. Malabsorbția prin tulburări intramurale

Tulburările intramurale se referă la alterarea ereditară sau câştigată, biochimică sau anatomică a transportului de substanțe alimentare prin peretele intestinal. În această a doua categorie se pot distinge mai multe entități etiopatogenetice.

2.1 Malabsorbție prin enzimopatii ereditare ale mucoasei intestinale

❶ Deficit în dizaharidaze

Mucoasa intestinală posedă 6 dizaharidaze diferite: izomaltaza, invertaza 2, maltaza 2, maltaza 3, trehalaza şi lactaza, pentru hidroliza izomaltozei, zaharozei, maltozei, trehalozei şi lactozei.

Absența sau deficitul uneia din dizaharidaze provoacă tulburări de absorbție, deosebit de importante pentru sugari. Aceste tulburări sunt consecința imposibilității transformării dizaharidelor în monozaharide, formă sub care pot fi absorbite hidrocarbonatele. Dizaharidele rămase în lumenul intestinal sunt atacate de flora intestinală şi prin mecanism osmotic provoacă diminuarea absorbției de apă, ceea ce favorizează diareea de fermentație. Uneori se asociază cu carențe vitaminice şi alte tulburări de nutriție.

Tulburarea absorbției se poate evidenția prin urmărirea curbei glicemice, după ingestia dizaharidului suspectat. În caz de insuficiență enzimatică, curba glicemică rămâne plată.

❷ Deficit de peptidaze

Cea mai frecventă deficiență este absența glutaminil – peptidazei , ce determină la copii celiakie şi la adulți sprue nostras

Scanned with OKEN Scanner

(enteropatie glutemică). Glutenul este o proteină aflată în făina de grâu, secară, orz şi ovăz. Lipsa enzimei nu permite hidroliza gliadinei care este un constituient al glutenului. Gliadina care nu este hidrolizată nu poate fi absorbită şi va fi atacată de pepsină şi tripsină, determinând apariţia de peptide toxice care provoacă leziuni intestinale de tip inflamator şi atrofic, la nivelul vilozităţilor intestinale. Este afectat în special jejunul proximal. Se produce o enteropatie atrofică cu fenomene secundare de malabsorbţie a lipidelor, fierului şi glucozei.

Etiopatogenetic se descriu:

- un mecanism ereditar cu transmisie poligenică; antecedentele ereditare pledează pentru acest mecanism;
- un mecanism autopseudoagresiv, deoarece s-au evidenţiat anticorpi antiglutenici şi antigliadinici, ceea ce ar produce o reacţie de hipersensibilizare la nivelul intestinului. O alimentaţie lipsită de gluten (numai cu porumb şi orez) permite refacerea mucoasei duodeno – jejunale, iar funcţia de absorbţie se normalizează.

❸ Abetalipoproteinemia

Este numită şi *acanthocitoză* din cauza aspectului hematiilor de acanthus (roată dinţată). Este un deficit biochimic ce constă în incapacitatea celulelor de a sintetiza betalipoproteinele, ceea ce provoacă tulburări importante în transportul lipidelor, mai ales TG cu AG cu lanţ lung, care după absorbţie nu mai pot părăsi celulele intestinale. Rezultă steatoree şi apar leziuni degenerative ale retinei şi sistemului nervos.

2.2. *Malabsorbţia prin leziuni câştigate ale mucoasei intestinale*

❶ Sprue tropical prezintă un tablou clinic asemănător celiakiei, dar nu se mai ameliorează dacă din regimul alimentar se exclude glutenul. Tulburarea de absorbţie se datoreşte atrofiei mucoasei intestinale sub efectul nociv şi prelungit al infecţiilor virale, bacteriene sau parazitare. Sprue tropical se ameliorează prin tratament cu acid folic şi antibiotice.

❷ Maladia Wipple este consecinţa unei lipodistrofii intestinale şi se manifestă prin poliartrită şi poliserozită, cu adenopatie, pusee febrile, un sindrom de malabsorbţie cu steatoree, diaree şi alterări ale mucoasei intestinale, anemie, hipokaliemie şi edeme.

În etiologia acestei maladii se incriminează un bacil anaerobiotic (Corynebacterium anaerobium) găsit în mucoasa intestinală şi-n ganglionii limfatici. În favoarea acestei ipoteze pledează şi unele

Scanned with OKEN Scanner

ameliorări obținute prin tratament cu antibiotice (tetracicline). Se mai incriminează obstruarea căilor limfatice prin mase de glicoproteine absorbite anormal prin intestin.

❸ Infecțiile intestinale (enterite, ileite, stenoze intestinale) – malabsorbția este datorată în parte inflamației sau atrofiei mucoasei ca şi tranzitul accelerat al chilului alimentar.

❹ Enteropatiile cronice nespecifice (enterocolite cronice) reprezintă cea mai frecventă cauză a malabsorbției. Se cunosc forme complete, caracterizate prin lezarea ambelor segmente digestive dar şi forme localizate numai la intestinul subțire (enterite) sau la colon (colite). Enteropatiile nespecifice nu constituie o entitate etiologică, putând fi produse de toxiinfecții alimentare, parazitoze intestinale, devieri repetate de la igiena alimentației, un factor constituțional sau dobândit (labilitate psiho-vegetativă) şi un factor alergic. Rolul principal în producerea unui sindrom de malabsorbție îl deține elementul funcțional (accelerarea tranzitului intestinal).

❺ Ileita terminală (boala Crohn) este caracterizată prin alterări inflamatorii nespecifice. Forma acută este rară şi se manifestă ca o apendicită ce evoluează spre regresiune spontană sau cronicizare.

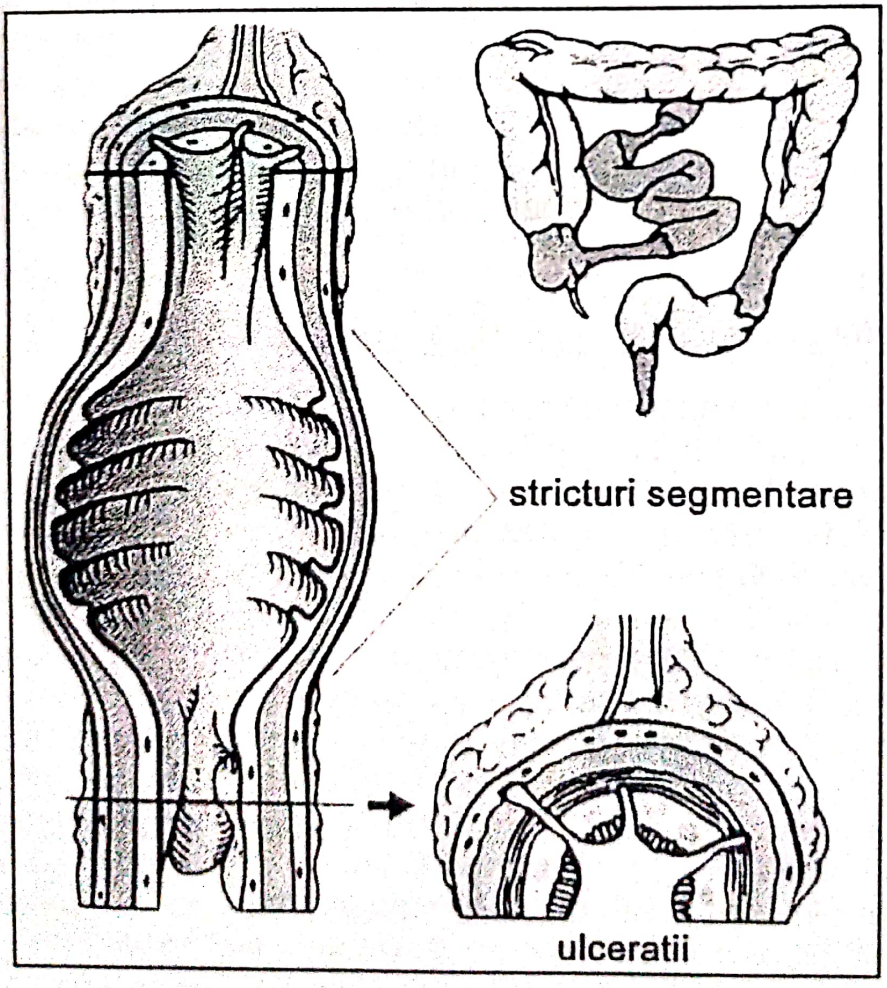


***Fig.65**: Boala Crohn (după Kumar, Cotran, Robbins: Basic pathology, 1997).*

Scanned with OKEN Scanner

Forma cronică se manifestă prin episoade repetate dureroase în fosa iliacă dreaptă, alterarea stării generale, sindrom inflamator, deseori diaree şi anemie macrocitară. Deoarece afecţiunea poate atinge segmente variate ale intestinului, termenul corect este de enterită regională (Fig.65). Mai mult decât atât, cazurile active sunt acompaniate de complicaţii extraintestinale prin mecanism imun: poliartrită migratorie, irită, uveită, eritem nodos, pericolangită hepatică, variate manifestări renale secundare cuprinderii intestinului în procesul inflamator, inclusiv nefrolitiaza şi predispoziţia tractului urinar la infecţii.

Uneori, poate apare amiloidoza ca o consecinţă tardivă. Din acest motiv, Boala Crohn trebuie considerată o boală sistemică cu manifestare predominent digestivă.

❻ Rectocolita hemoragică este un sindrom rar, cu etiologie complexă. Se caracterizează prin scaune moi şi frecvente, cu emisiuni de sânge, mucus şi puroi, dureri abdominale, malabsorbţie, caşexie. Boala se caracterizează prin perioade evolutive de 1-3 luni ce alternează cu perioade de remisiune. În etiologia bolii sunt incriminaţi mai mulţi factori: infecţii, alergii alimentare (lapte), factori psihici ce contribuie la dereglarea motilităţii, irigaţiei şi troficităţii colonului.

❼Malabsorbţia prin tulburări circulatorii

Tulburări de absorbţie intestinală se produc şi în staza venoasă din insuficienţa ventriculară dreaptă, în pericardita constrictivă şi în tromboza arterelor mezenterice.

❽ Malabsorbţia după rezecţie intestinală are drept consecinţă o scurtare importantă a pasajului intestinal şi deci a suprafeţei de absorbţie; acelaşi mecanism este implicat în malabsorbţia din fistulele intestinale.

❾ Sindromul Dumping este un sindrom postoperator sever apărut după introducerea gastroenteroanastomozei în tratamentul ulcerului. Se mai numeşte "sindrom jejunal postprandial" pentru a sublinia rolul receptivităţii patologice de la nivelul jejunului şi pentru a elimina conceptul depăşit de "dumping" care limitează patogeneza la agresiunea mecanică realizată de invadarea bruscă şi brutală a jejunului atât prin pilor cât şi prin orificiul anastomotic. Este un "sindrom posprandial precoce" ce trebuie diferenţiat de un "sindrom postprandial tardiv" care exprimă hipoglicemia indusă de glucide prin stimulare insulinosecretorie excesivă. Conceptul de "dumping" reflectă opinia sugerată de imaginea radiologică (descărcarea brutală a conţinutului gastric în intestin). Anastomoza gastro-jejunală favorizează evacuarea

Scanned with OKEN Scanner

gastrică rapidă a chimului hiperton, nediluat, determinând o agresiune osmolară. Se produce pe cale neuroreflexă, eliberarea unor peptide active (GIP, VIP, enteroglucagon, substanţa P, bradikinină, serotonină) de către sistemul enterocromafin din peretele intestinal. Secundar creşte debitul sanguin splahnic şi scade volemia prin exsudaţii lichidiene intraintestinale masive ca urmare a creşterii permeabilităţii capilare şi epiteliale intestinale. Concomitent are loc accelerarea tranzitului. Clinic, sindromul apare brusc, la 10-30 minute postprandial însumând manifestări:

- digestive: balonare, borborisme, crampe, scaune diareice, apoase, imperioase şi
- generale: cerebrale (cefalee, ameţeli, tulburări de vedere), paloare, tremurături, transpiraţii, palpitaţii, hipotensiune arterială.

Manifestările generale sunt expresia hipovolemiei, a mediatorilor eliberaţi precum şi a ripostei adrenergice.

⑩ Malabsorbţia de origine medicamentoasă. Folosirea prelungită a antibioticelor provoacă sterilizarea intestinului, modifică flora intestinală şi are oarecare acţiune frenatoare în refacerea mucoasei. Neomicina are o acţiune chelatoare asupra sărurilor biliare şi poate provoca deci tulburări de absorbţie a lipidelor. Tratamentul cu antimitotice poate determina o atrofie a mucoasei intestinale complicată cu malabsorbţie. Mai sunt menţionate: PAS, biguanidele, dozele mari de săruri de calciu, abuzul de laxative.

Consecinţele malabsorbţiei

Pe lângă slăbire se constată adesea şi deshidratare provocată de diaree şi reabsorbţie insuficientă de apă şi de electroliţi (hipovolemie, hiponatriemie). Absenţa de absorbţie a fierului alimentar declanşează anemie feriprivă, microcitară, hipocromă, în timp ce deficitul de absorbţie al vitaminelor, în special din grupul B, provoacă hipovitaminoză cu apariţia de anemie macrocitară de tip megaloblastic, atrofie a mucoaselor, polinevrite sau mieloză funiculară prin carenţă în vitamina B_{12} şi acid folic.

Deosebit de grave sunt consecinţele malabsorbţiei de proteine şi de grăsimi (ceşexie, scăderea rezistenţei tisulare). Hipoproteinemia din malabsorbţia proteică se însoţeşte de scăderea presiunii oncotice şi din această cauză apar edeme.

O altă consecinţă poate fi insuficienţa sintezei de hormoni polipeptidici determinând tulburări endocrine, mai ales la femei (amenoree).

Scanned with OKEN Scanner

În privința tulburărilor absorbției de grăsimi, se supraadaugă deficiențe în absorbția calciului şi a vitaminei D, ceea ce favorizează instalarea de osteoporoze, osteomalacii sau rahitism şi a hipocalcemiei cu tetanie.

Tulburări în absorbția grăsimilor provoacă fenomene de hipovitaminoză A şi K. Hipovitaminoza A se însoțeşte de tulburări vizuale şi cutanate; hipovitaminoza K produce hipoprotrombinemie cu diateze hemoragice.

FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI HEPATOCELULARE

Insuficiența hepatocelulară constă în diminuarea funcțiilor hepacitelor (excreție, sinteză şi detoxifiere) în raport cu scăderea numărului de celule funcționale şi reprezintă calea comună finală de manifestare a multor boli hepatice (tab.1).

Ficatul are rol esențial în: metabolismul intermediar (sinteza proteică), depozitare, catabolism, detoxifiere şi excreție.

Rezerva funcțională hepatică este importantă şi doar atunci când aproximativ 80 % din parenchim este distrus apar semne manifeste de insuficiență hepatică. Acompanierea acesteia cu encefalopatia este cunoscută în mod obişnuit ca hepatită fulminantă sau subfulminantă.

Hepatita este considerată fulminantă atunci când între debitul icterului şi encefalopatie se interpune o perioadă de timp inferioară la 2 săptămâni şi respectiv subfulminantă când perioada de timp este superioară celor 2 săptămâni. Hepatitele virale (în special cele cu virus B, uneori asociate la infecția cu delta – virus) reprezintă în medie 70 % din hepatitele fulminante.

Cauze responsabile de instalarea insuficienței hepatice sunt:

① *Hepatitele acute virale*: cu virus A, B, C, D, E,

② *Alte forme de hepatite virale*: mononucleoza infecțioasă produsă de virusul Epstein Barr, infecția cu citomegalovirus, hepatita herpetică, hepatita din cursul rujeolei, varicelei, zonei zoster.

③ *Hepatitele acute medicamentoase (hepatita citolitică, colestatică sau mixtă)* prin:

- antibiotice: oxacilină, rifampicină, tetraciclină,
- neuroleptice şi anxioliticele: diazepam,
- diuretice: furosemid, spironolactona,
- antiaritmice: amiodaronă,
- antiinflamatoare non steroidice: diclofenac, indometacin, piroxicam.

Scanned with OKEN Scanner

④ *Bolile venelor suprahepatice:* sindromul Budd Chiari, boala veno – ocluzivă.

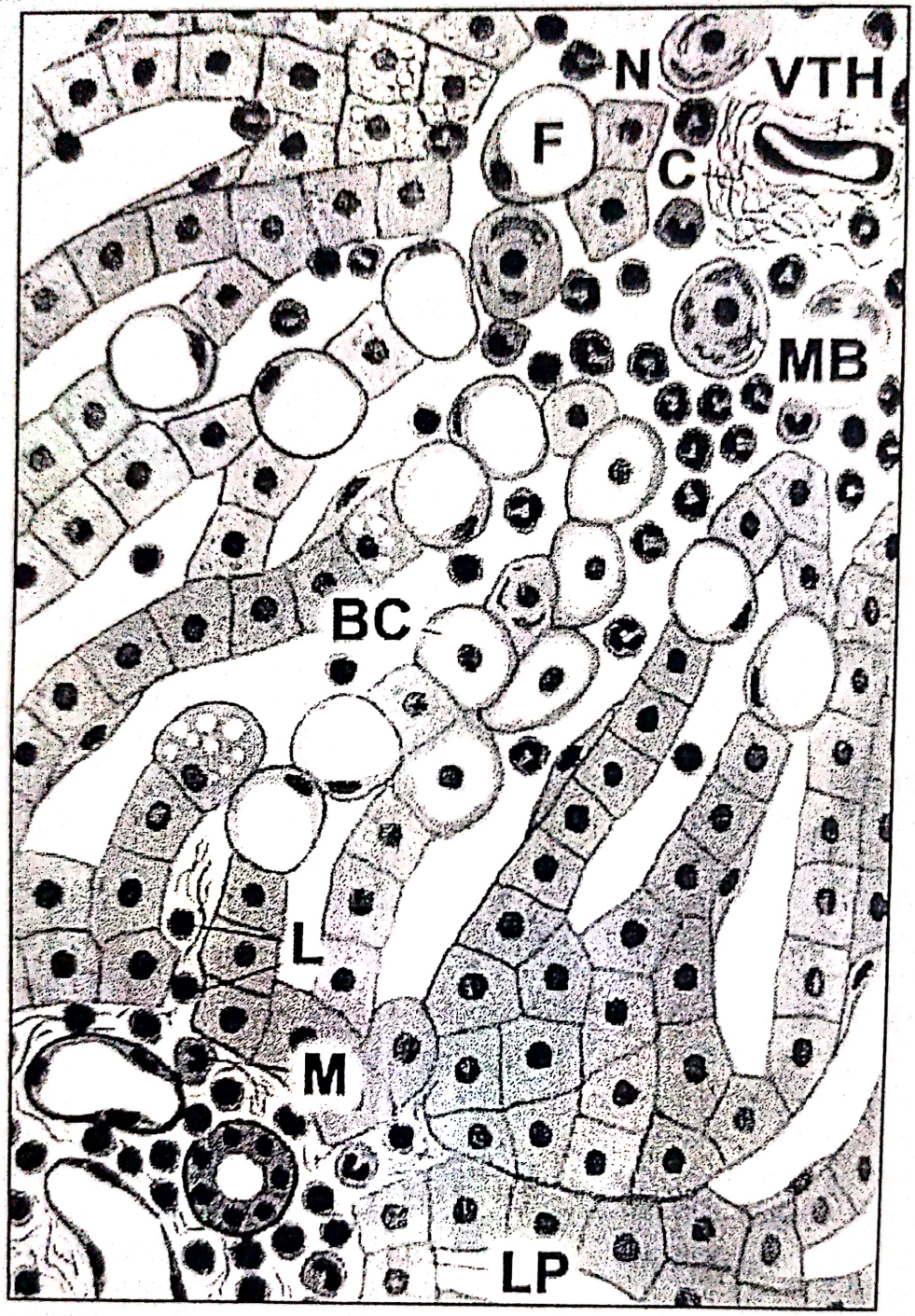


Fig. 66: *Hepatită alcoolică (reprezentarea schematică a modificărilor majore patologice: leziunile sunt predominant centrolobulare şi includ necroză hepatocitară, balonizarea celulelor (BC) şi corpi Malloy (MB) în citoplasma hepatocitelor afectate. Infiltratul inflamator este alcătuit predominant din neutrofile (N), puţine limfocite (L) şi macrofage (M). Venula terminală hepatică (VTH) este inclusă în ţesut conjunctiv (C). Se observă încărcarea lipidică a hepatocitelor (F).*

Scanned with OKEN Scanner

⑤ *Cancerele ficatului (primitive şi secundare).*
- *Cancerele primitive*: carcinom hepatocelular, hepatoblastom, colangiocarcinom, angiosarcom, hemangioendoteliom;
- *Cancerele* secundare: sunt foarte frecvente, constituie extensia metastatică a cancerelor primitive de colon, bronhii, pancreas, stomac şi de origine nedeterminată.

⑥ *Hepatita cronică auto – imună,*
⑦ *Intoxicaţiile acute cu Amanita phaloides,*
⑧ *Hepatita şi ciroza alcoolică (Fig.66).*

Infecţia virală a hepatocitelor (prin inflamaţia sau necroza hepatocitelor) conduce la instalarea unor manifestări:
- biochimice: semn foarte caracteristic este doar creşterea transaminazelor, creşterea bilirubinemiei care rareori depăşeşte 200 µmol/l, creşterea gammaglutamyl – transferazei, creşterea fosfatazelor alcaline, diminuarea timpului Quick;
- imunoserologice;
- morfologice;
- clinice – funcţie de faza pre-icterică sau icterică a bolii.

Insuficienţa hepatocelulară este absentă sau moderată în formele comune de hepatită virală icterică.

Hepatitele de natură chimică

Numeroşi agenţi chimici (medicamente, toxine industriale, anestezice) preluaţi prin: ingestie, inhalare sau chiar parenteral pot determina leziuni hepatice. Hepatotoxicitatea acestor agenţi se poate manifesta prin:
- acumularea de trigliceride în interiorul hepatocitelor (steatoză),
- colestază tranzitorie sau
- hepatită acută (sau necroză hepatică extinsă ce determină până la 25 % din cazurile de insuficienţă hepatică fulminantă).

Hepatotoxicele directe (tetraclorura de carbon) sau produşii de metabolism ai acestora distrug hepatocitul (şi organitele lui) printr-o acţiune directă, prin efect fizico – chimic care distorsionează sau distruge structura de bază a celulei şi organitele. Peroxidarea lipidelor membranare conduce la defecte metabolice iar apariţia necrozei şi steatozei sunt considerate a fi manifestări histologice ale acestor hepatotoxice directe. Tetraclorura de carbon este considerată a fi prototipul hepatotoxicelor direct cauzatoare de necroză centrolobulară

Scanned with OKEN Scanner

şi de steatoză; necroza poate fi rezultatul acţiunii radicalilor liberi generaţi de biotransformarea tetraclorurii de carbon prin sistemul MFO ("mixed function oxidase" ce include în principal citocromul P – 450.).

Hepatotoxicele indirecte sau metaboliţii acestora cauzează leziuni prin interferare cu cări metabolice specifice sau cu procese structurale conducând la: necroză, steatoză, colestază.

În rândul acestor toxice se înscrie şi tetraciclina atunci când aceasta se administrează intravenos sau când dozele administrate sunt mari (poate determina steatoză microvasculară). Toxinele generate de Amanita phalloides pot cauza steatoză şi necroză centrolobulară, iar eritromicina, anabolicele şi steroizii contraceptivi pot induce colestază. În categoria acestor hepatotoxice intră şi etanolul care afectează ficatul prin:

- *acetaldehida şi* (posibil) *radicalii liberi* prin oxidarea etanolului pot avea acţiune citotoxică sau pot induce modificări în statusul fizic, în compoziţia lipidelor din membrana celulei şi tulburări în funcţia celulei; alt mecanism avansat în producerea leziunilor hepatocitului este cel imun;
- *stimularea celulelor producătoare de colagen* poate constitui un mecanism important în inducerea fibrozei din cursul bolilor hepatice;
- *tulburarea metabolismului lipidic* conduce la steatoză (caracterizată prin creşterea în greutate a ficatului).

Tulburările hepatice vasculare

Congestia hepatică (pasivă acută şi cronică) poate fi rezultatul unei anormalităţi în circulaţia venoasă sistemică care determină creşterea presiunii în venulele hepatice şi în sinusoide.

Printre cauze se pot enumera:

- insuficienţa cardiacă dreaptă severă şi pericardita constrictivă;
- tromboza venelor hepatice mari (sindromul Budd – Chiari);
- ocluzia venulelor hepatice (boala venoocluzivă); boala este asociată radioterapiei, administrării de azathioprină şi agenţilor citotoxici utilizaţi în transplantul renal şi medular (aceşti agenţi pot distruge endoteliul venulelor terminale şi sinusoidelor).

Cirozele şi hepatitele cronice active sunt cele mai comune cauze de insuficienţă hepatică ce conduc la instalarea ascitei.

Ciroza hepatică (stare patologică în care arhitectura normală a lobulilor hepatici este distrusă) este clasificată în funcţie de agentul cauzal şi de configuraţia patologică care rezultă din această acţiune în postnecrotică, biliară, alcoolică.

Scanned with OKEN Scanner

Se poate afirma că în principal, trei factori determină mai frecvent ciroza hepatică: *alcoolul, hepatita virală şi colestaza*. Se adaugă factori nutriţionali, toxici, infecţioşi, parazitari, tezaurizări metalice (Cu, Fe), tulburări circulatorii şi anomalii imunitare. Rămâne un număr de cazuri la care etiologia nu poate fi precizată.

În delimitarea noţiunii de ciroză hepatică, criteriul morfologic constituie elementul definitoriu. Dealtfel, însăşi termenul folosit de Laënnec în 1819 (Kirrhos = galben – roşcat), completat ulterior, de către Liebermeister şi Ewald cu cel de "Skirros" (nodular şi tare), reflectă o astfel de concepţie.

Este meritul lui Rössle, care în 1930, a precizat cele 3 caracteristici fundamentale, absolut obligatorii pentru diagnosticul morfologic al cirozelor:

1. distrugerea parenchimului;
2. regenerarea şi hiperplazia sa compensatorie;
3. neoformarea ţesutului conjunctiv.

Numai coexistenţa acestor trei procese, care produc o alterare profundă a structurii lobulare hepatioce definesc conceptul anatomic de ciroză.

Elementele definitorii, pe plan clinic, rezultă din reducerea cantitativă a elementelor funcţionale hepatice şi alterarea profundă a microcirculaţiei organului.

Sunt de subliniat diferitele nuanţe clinico-evolutive ce le imprimă factorii etiologici implicaţi în producerea bolii. De asemenea, trebuie apreciat şi elementul funcţional evolutiv al cirozei, dacă aceasta este activă sau staţionară – inactivă (temporar), dacă este compensată sau decompensată. Deşi diagnosticul morfologic hepatic este posibil astăzi şi "intra vitam", conceptul de ciroză hepatică este mult mai cuprinzător, incluzând, pe lângă aspectul anatomic, factorii etiologici, aspectul clinico – patogenic şi cel funcţional – evolutiv.

Patogenie şi fiziopatologie

În producerea cirozei hepatice trebuie avut în vedere intervenţia a două momente esenţiale:

❶ *momentul etiologic*, cel iniţiator, care diferă nu numai din punct de vedere al calităţii şi cantităţii agresive, dar şi din cel al tipului de leziune primară a structurii hepatice. De cele mai multe ori alterarea este primitiv hepatocelulară; dar şi alte structuri pot constitui ţinta agentului patogen (de exemplu canaliculele biliare). Există şi o condiţionare plurietiologică;

❷ *momentul patogenetic*, cel al perpetuării – întreţinerii leziunilor iniţiale şi de inducere secundară a altor leziuni care, în cele din urmă,

Scanned with OKEN Scanner

conduc la distorsiunea structurală cu alterarea arhitecturii normale hepatice. Cele mai multe tipuri de agresiuni produc, iniţial, necroza hepatocitară în grade şi prin mecanisme diverse.

În hepatita virală B, în care se ştie că virusul nu este citotoxic, necroza hepatocelulară este rezultatul conflictului imunologi, imunitatea mediată celular fiind în principal implicată. Date recente arată că este vorba despre o citotoxicitate anticorpo – dependentă faţă de anticorpii anti – HBs fixaţi pe membrana hepatocitului (AgHBs având localizarea citoplasmatică şi nucleară). Conflictul imunologic, la care participă şi fracţiunea C3 a complementului, activează enzimele proteolitice lizozomale ducând la la necroza celulară. În hepatită, întinderea necrozei este condiţionată de gradul replicării virale şi intensitatea răspunsului imun. În formele severe de hepatită, acestea determină necroze extinse, producându-se veritabile colapsuri stromale, element posibil iniţiator al procesului cirogen. Şi în cazul alcoolului, prin folosirea dozelor mari şi a consumului îndelungat, leziunilor de steatoză li se adaugă cele de necroză hialină, rezultat al hepatotoxicităţii etanolice. Se realizează tabloul morfologic de hepatită alcoolică cronică, etapă intermediară cvasiobligatorie în patogenia cirozei alcoolice (Fig.67).

Necroza hepatocelulară iniţială se întâlneşte şi în alte tipuri de agresiuni cu potenţial cirogen: staza venoasă hepatică, intoxicaţii (medicamentoase, fosfor), tezaurisme. În ciroza biliară prin obstrucţie extrahepatică, staza biliară centrolobulară duce la degenerarea celulară şi necroză focală. În cazul cirozei biliare primitive leziunea iniţială este localizată în celulele canaliculilor biliare, necrozele hepatocitare fiind secundare. Distribuţia necrozelor hepatocelulare în cadrul unităţilor structurale hepatice (lobuli – acini), corelată cu elementul etiologic, conferă particularităţi morfo- clinice diverselor tipuri de ciroză. Astfel, în hepatita virală necrozele pot fi sub formă de punţi portocentrolobulare, centro-centrolobulare ("bridging necrosis") sau multilobulare, precum şi în zona periferică a lobului (zona I acinară), cu ruperea limitantei lobulare ("piecemeal necrosis"). În necroza ischemică sau în leziunea alcoolică, necroza hepatocitelor demarează centrolobular, respectiv la periferia acinului (zona III), cea mai vulnerabilă, datorită oxigenării şi nutriţiei mai scăzute. Scleroza pericentrolobulară şi fibroza pericelulară sunt considerate a fi precursorul cirozei alcoolice. Odată necroza hepatocelulară iniţiată, prin persistenţa factorilor agresivi, dar mai ales datorită hiperreactivităţii mezenchimal – imunologice induse de aceştia, se menţine şi se amplifică distrucţia celulară, care se însoţeşte de alte două modalităţi de reacţie: regenerarea celulară nodulară şi fibroza. Trebuie subliniat însă că după unele necroze celulare confluente, ca cele observate în hepatitele acute fulminante, sau în hepatita prin

Scanned with OKEN Scanner

paracetamol, dacă insuficienţa hepatică (coma) este depăşită, apar vindecări complete, fără hepatite cronice, agresive sau ciroze, ceea ce dovedeşte că conceptul: "necroze extinse confluente – colaps reticulinic – fibroză – ciroză", considerat ca o dogmă nu este obligatoriu.

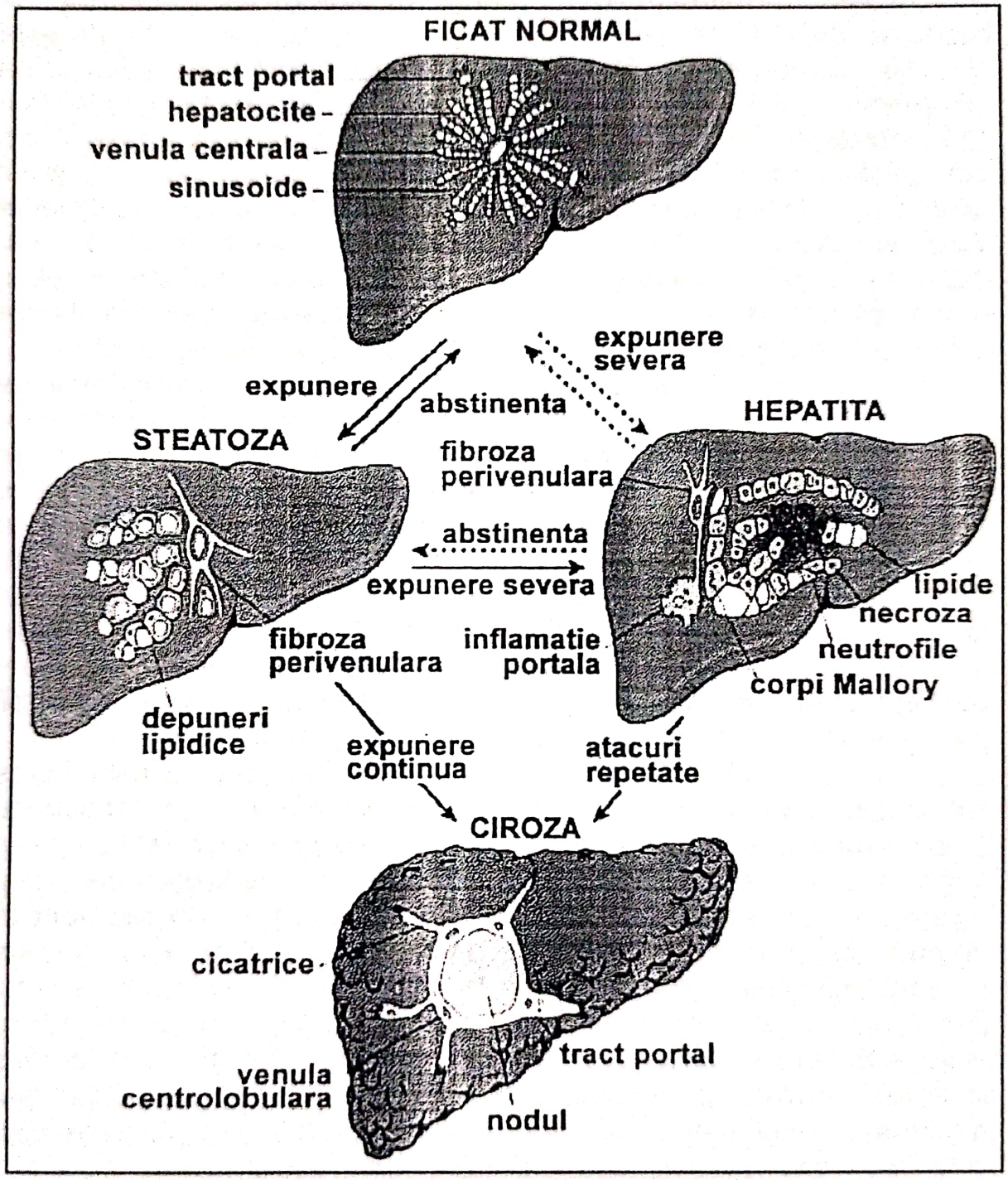


Fig.67: Etapele producerii cirozei hepatice (alcoolice).

Procesul de regenerare celulară are un caracter compensator. Normal, mitozele hepatocitelor sunt foarte rare, durata de vârstă a unui

Scanned with OKEN Scanner

hepatocit fiind de 300 – 500 zile. Consecutiv procesului de necroză are loc o intensă neoformare de hepatocite: această regenerare, în hepatitele cronice agresive şi mai ales în ciroză se face după model nodular şi nu după arhitectura normală a ficatului. Zonele de regenerare au valoare funcţională mai redusă deoarece prin procesul de restructurare legătura lor cu vasele sanguine sau cu cele biliare este adesea compromisă. Nodulii regenerativi distorsionează trama vasculară hepatică. Sinusoidele persistă la periferia nodulilor regenerativi şi unele se transformă în venule ce conduc sângele direct din spaţiile portale în venele centrolobulare şi hepatice. Sângele portal este astfel parţial deviat din ţesutul hepatic funcţional, insuficienta vascularizaţie din centrul nodulilor determinând necroza celulară, chiar după ce factorul etiologic iniţial a fost îndepărtat. Intervine, în plus, fenomenl de capilarizare a sinusoidelor (formarea unei membrane bazale), care împiedică schimburile metabolice cu celulele hepatice.

Concomitent sau subsecvent proceselor parenchimatoase de necroză şi regenerare celulară se desfăşoară procesul mezenchimo-fibroblastic care înlocuieşte ţesutul hepatic distrus cu ţesut corespunzător fibros, contribuind la restructurarea texturii hepatice. Procesul de fibroză hepatică presupune dezvoltarea accentuată la nivelul organului a unui ţesut conjunctiv bogat în fibre de colagen. Proliferarea de ţesut conjunctiv ia naştere din spaţiile periportale, din anumite celule ale pereţilor sinusoidelor intercelulare (celulele ITO), care pot fi considerate ca fibroblaşti în repaus, precum şi în jurul venei centrolobulare, aşa cum se întâmplă în steatoza alcoolică (scleroză pericentrovenulară).

Trebuie subliniate unele modificări calitative ale ţesutului fibros din ciroză. Diferenţa dintre ficatul cirotic şi cel normal, sub acest aspect, nu priveşte doar mucopolizaharidele acide (predominanţa dermatan – şi heparansulfatului, ce nu sunt degradaţi de enzimele lizozomale), ci şi colagenul (prevalenţa colagenului de tip III deosebit de rezistent la degradările enzimatice). De ceea apare indicată detectarea prin metode histochimice şi electrono – optice a fazelor incipiente de fibroză, ce mai pot fi influenţate terapeutic. Mecanismele prin care este indusă activitatea fibroblastelor din ficatul normal rămân încă ipotetice: proces inflamator mezenchimal, modificări biochimice (exces de lactat rezultat din metabolismul etanolului) ce intensifică activitatea prolinhidroxilazei colagenice etc.

Cele trei procese fundamentale ale morfogenezei cirozei, li se pot adăuga, în grad variabil şi inconstant: inflamaţia intralobulară sau portală; staza biliară focală sau difuză şi proliferarea celulelor ductulare. Dintre acestea un rol deosebit revine infiltratului inflamator rotundo-

Scanned with OKEN Scanner

celular (limfocite, plasmocite), martor al mecanismului imunologic, care conferă un caracter activ, dinamic, procesului cirogen, deosebit de cel din fibroza sau scleroza hepatică cicatriceală.

Consecinţele fiziopatologice ale acestor modificări structurale sunt expresia, pe de o parte a reducerii parenchimului funcţional, pe de alta a compromiterii circulaţiei intrahepatice, cu producerea hipertensiunii portale.

1. *deficitul funcţional hepatocelular* este responsabil de următoarele perturbări prezente în grade variabile în funcţie de forma şi stadiul cirozei:

a. icterul, care are o patogenie complexă: pe lângă componenta hepatocelulară, de regulă postmicrosomală (inclusiv în cazul colestazei intrahepatice din CPB), se adaugă uneori o componentă hemolitică legată de hipersplenism sau eventual sindromul Zieve la alcoolici, sau alteori o participare mecanică datorită angiocoledocitei şi litiazei coledociene asociate;
b. sindromul hemoragic, consecinţă în parte a deficitului hepatocelular de sinteză a factorilor coagulării (fibrinogen, protrombină, factorul V şi VII) precum şi a unor elemente constitutive ale cementului intercelular capilar;
c. tot un deficit de sinteză priveşte serinele; hipoalbuminemia ce rezultă constituie factorul iniţiator al sindromului ascito-edematos (se adaugă mecanismele de feed – back ale reglării homeostaziei hidroelectrolitice: sistemul renină – angiotensină – aldosteron, ADH;
d. insuficienţa neutralizării/ inactivării unor produşi toxici rezultaţi din degradările şi/sau dereglările metabolice, ca şi a unor hormoni, constituie promotorul tulburărilor neuro-endocrine din ciroză;
e. principalele tulburări metabolice consecutive deficitului funcţional hepatic sunt următoarele:

- scăderea sintezelor proteice (albumină, transferină, ceruloplasmină, factori ai coagulării;
- creşterea sintezei de colagen;
- tulburări în degradarea aminoacizilor esenţiali;
- tulburarea sintezei ureei;
- tulburări ale metabolismului lipoproteinelor;
- tulburări în metabolismul şi circulaţia enterohepatică a acizilor biliari;
- tulburări în metabolismul galactozei şi fructozei;
- tulburări în degradarea unor hormoni (aldosteron, estrogeni);

Scanned with OKEN Scanner

- tulburări în funcţia de detoxifiere;
- tulburări în sinteza factorilor humorali implicaţi în reglarea homeostaziei sodiului (factorul natriuretic etc);
- diabet hepatogen.

2.*Hipertensiunea portală* din ciroză se instalează datorită obstacolului postsinusoidal şi/sau sinusoidal realizat de nodulii regenerativi şi procesul de fibroză cât şi aportul crescut de sânge arterial prin crearea de noi anastomoze arteriovenoase. Presiunea din sistemul port depăşeşte constant 25 – 30 cm H2O. Consecin]ele fiziopatologice ale hipertensiunii portale sunt:

a. dezvoltarea sau accentuarea anastomozelor portcave extrahepatice:

- interne: cardioesofagiene (rezultatul anastomozei dintre vena coronară stomahică şi esofagiană); hemoroidale (anastomoza dintre hemoroidala superioară tributară venei mezenterice inferioare şi hemoroidalele mijlocii şi inferioare tributare v. iliace). Se adaugă ectaziile capilarovenulare prezente la nivelul aderen]elor peritoneale din cavitatea peritoneală precum şi a venelor hepato-diafragmatice (Sappey), celor din ligamentul spleno-renal şi venelor lombare;
- externe: circulaţie colaterală abdominală, perombilicală şi în flancuri. Prin venele din ligamentul falcipar sângele trece în venele ombilicale de unde ajunge, prin venele tegumentare, în interiorul venei cave inferioare.

Nu trebuie omise nici şunturile intrahepatice (trecerea de sânge portal direct în venele hepatice prin sinusoidele septale cu ocolirea celulelor hepatice).

b. splenomegalia de stază (deosebită de cea datorită unei hipertrofii adevărate a reticulului splenic, în cadrul reacţiei mezenchimale consensuale spleno-hepatice). De subliniat şi rolul "permisiv" al HT portale în formarea ascitei, inclusiv prin creşterea fluxului limfei hepatice (Fig.68.), care din limfaticele capsulare ajunge prin transudaţie în cavitatea peritoneală ("Wipping liver").

c. Encefalopatia portală, expresie a resorbţiei produţilor toxici resorbiţi, care scurtcircuitează ficatul şi produc, la nivelul sistemului nervos, dereglarea metabolismului intermediar al glucozei şi neurotransmiţătorilor cerebrali.

Modificările obstructive din patul venos hepatic au ca urmare alterări hemodinamice în circulaţia hepatică şi cea generală.

Scanned with OKEN Scanner

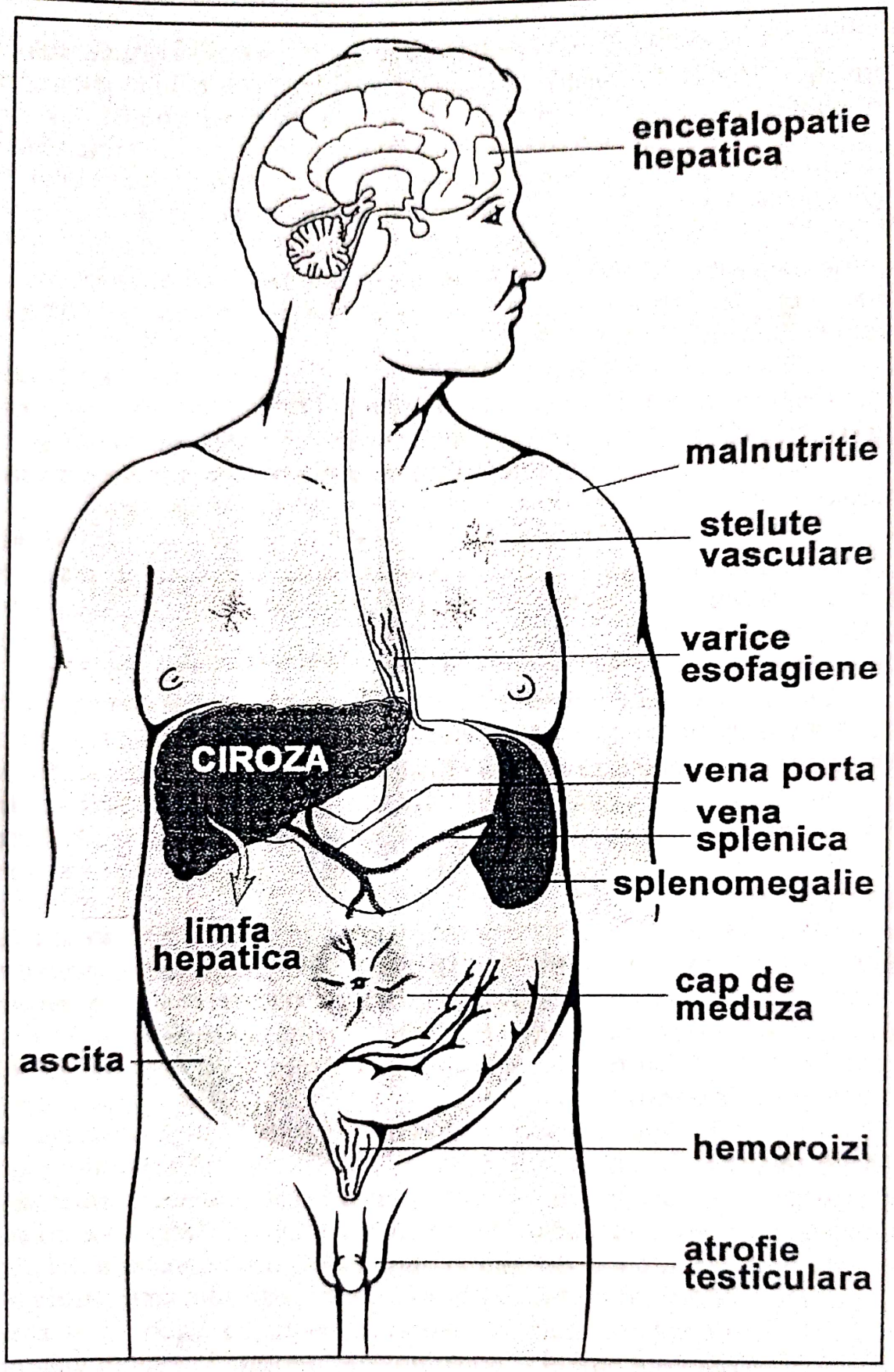


Fig.68: Principalele manifestări clinice ale cirozei hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul ficatului ele favorizează prin creşterea gradientului de presiune hidraulică trecerea în cantitate mai mare a albuminelor serice în spaţiul Disse, ceea ce are ca efect o formare sporită de limfă hepatică, care provoacă o dilatare a canalului toracic. Când capacitatea de drenare a acestuia este depăşită de limfă aceasta trece în interstiţii. Balan]a dintre formarea şi drenarea limfei în canalul toracic este deci cea care determină distribuţia lichidului extracelular între compartimentul intravascular şi cel peritoneal. Deplasarea unei cantităţi mai mari de lichid în spaţiul extravascular determină o scădere a volumului circulant efectiv în teritoriul vascular toracal.

Totodată, prehepatic, datorită hipertensiunii portale se produce o expansiune a vaselor teritoriului splanhnic. Modificările de volum plasmatic din teritoriile amintite stimulează receptorii de volum şi sunt semnalizate rinichiului care răspunde cu o retenţie sporită de clorură de sodiu.

Rolul deficitului de volum sanguin efectiv a fost dovedit cvasiexperimental de Epstein (1983) care a arătat că imersia unui bolnav cirotic în apă până la gât are ca urmare, datorită redistribuirii sângelui din teritoriul splanhnic în cel venos toracal, o creştere importantă a eliminării renale de potasiu şi în special de sodiu, cu creşterea volumului bătaie şi deci a circulaţiei renale şi filtrării glomerulare, eliminare care se produce prin acelaşi mecanism şi după instalarea unui shunt peritoneovenos de tip Le Veen.

3.Tulburări electrolitice. Pentru explicarea retenţiei de sare, unul din procesele fiziopatologice centrale, s-au propus două teorii, fiecare susţinută de o serie de argumente. Prima, a deficitului de volum sanguin circulant, menţionată mai sus (underfilling theory) şi a doua (overflow theory), după care retenţia de sare şi apă s-ar datora unor modificări locale a forţelor starling în teritoriul portal şi splanhnic. Indiferent de teoria acceptată, la nivel renal retenţia de sare se datoreşte în primul rând retroresorbţiei crescute de sodiu şi apă în tubul proximal, astfel că în tubul distal ajunge mai puţină sare şi apă care sunt şi aici resorbite, aşa că în final procentul de filtrat eliminat (normal 0,5 – 1) rămâne încă micşorat. Aportul mai redus de sare şi apă la tubul distal explică de ce în anumite stadii ale cirozei, aldosteronul şi respectiv antagoniştii săi, nu sunt mai activi, deoarece substratul pe care ei acţionează (concentraţia de sare din tubul distal) este scăzut.

Alţi factori care participă în retenţia de sare la cirotici sunt:

- factori hormonali: hiperaldosteronismul secundar, estrogenii, prolactina, factorul natriuretic, sistemul kalikrein – kinine, sistemul renină – angiotensină, peptisul intestinal vasoactiv (VIP), prostaglandinele renale;

Scanned with OKEN Scanner

- factori nervoşi şi hemodinamici: activitatea crescută a simpaticului, modificări de distribuţie în circulaţia renală.

Alte modificări electrolitice prezente la cirotici sunt scăderea magneziului şi mai ales a potasiului. La constituirea deficitului de potasiu participă mai mulţi factori: pierderi orale prin vărsături şi diaree, diuretice, alcaloza (creşte eliminarea renală de potasiu), sc\derea volumului plasmatic efectiv care prin hiperaldosteronism secundar creşte de asemenea eliminarea renală de potasiu.

În concluzie, sub aspect structural, cirozei îi sunt caracteristice:

- distrugerea parenchimului hepatic;
- separarea lobulilor prin ţesut fibros;
- formarea de noduli hepatici cu structură anormală;
- arhitectură vasculară anormală.

Diminuarea funcţiei biliare (diminuarea metabolismului bilirubinei şi a excreţiei bilirubinei conjugate) se traduce prin:

- ↑ bilirubinemiei (icter);
- ↓ excreţiei de bilirubină conjugată în intestin (scaun colorat uşor; absorbţie scăzută de vitamină K, tendinţă la sângerare);
- ↑ urobilinogenului (urina hipercolurică).

Hiperbilirubinemia se referă la o creştere a concentraţiei de bilirubină serică (la peste 1,2 mg/dl); când concentraţia este superioară valorii de 2 – 2,5 mg/dl, pielea şi sclerotica devin de culoare galbenă (icterice).

Hiperbilirubinemia poate fi clasificată în:

- *neconjugată* (↑ nivelului seric de bilirubină neconjugată cu nivel normal de bilirubină conjugată; este asociată distrugerilor eritrocitare ca în anemia hemolitică; scăderii conjugării bilirubinei hepatice ca după rifampicină sau în sindroamele Crigler – Najjar şi Gilbert);
- *conjugată* (ambele niveluri de bilirubină conjugată şi neconjugată sunt crescute; boala hepatică intrinsecă şi obstrucţia biliară extrahepatică sunt agenţi cauzali pentru instalarea hiperbilirubinemiei conjugate).

Deoarece ficatul este implicat în sinteza proteică, determinarea proteinelor serice (albumine, factori ai coagulării) poate permite evaluarea gradului de insuficienţă hepatocelulară. Progresia insuficienţei hepatice (spre insuficienţă hepatică totală) conduce la instalarea encefalopatiei hepatice şi la moarte.

Scanned with OKEN Scanner

INSUFICIENȚA HEPATICĂ

În insuficiența hepatică apar un număr de tulburări caracteristice, după cum urmează:

1. TULBURAREA METABOLISMULUI PROTEINELOR ȘI AMINOACIZILOR

Ficatul sintetizează numeroase proteine (albumina, factorii de coagulare, globulinele.

❶ Albumina este cea mai importantă cantitativ, ficatul fiind sigurul organ care sintetizează albumină. În agresiunea hepatocitară, sinteza scade dar, cum durata de semiviață este mare, hipoalbuminemia apre după câteva săptămâni. În același timp, se accentuează catabolismul la nivel intestinal (cu 10-20 %). Hipoalbuminemia reprezintă (alături de hipertensiunea portală) una dintre cauzele determinante ale ascitei și edemului.

❷ Factori ai coagulării: fibrinogenul și complexul protrombinic (factorii II, V, IX, X) scad atât prin insuficiență hepato-celulară (sidromul hepatopriv) cât și prin deficit de vitamină K (datorat malabsorbției vitaminelor liposolubile din cauza unui grad variabil de obstrucție biliară). Toți factorii de coagulare au o semiviață mică, ce variază între 6 ore pentru proaccelerină și 20 ore pentru protrombină. De aceea, administrarea de sânge integral reface pentru scurt timp factorii de coagulare (este indicată administrarea parenterală de vitamină K) în timp ce nivelul albuminei se menține crescut o perioadă de 3-4 săptămâni.

❸ Globulinele se sintetizează și în ficat, dar și de limfocitele B din țesutul limfoid (splină, ganglioni, intestin). Așa se explică faptul că, în hepatita cronică și cirozã, infiltrația limfoplasmocitară determină hiperglobulinemie.

❹ Metabolismul aminoacizilor. O parte din aminoacizii ce ajung la ficat prin vena portă sunt catabolizați în uree iar o parte trec în circulația generală și ulterior transformați în proteine tisulare sau funcționale. Catabolismul aminoacizilor, în ficat, se realizează prin dezaminare oxidativă și transaminare.

Când leziunea hepatică este severă (necroză masivă) utilizare aminoacizilor de către ficat este redusă, crește nivelul aminoacizilor în sânge și se produce eliminarea lor prin urină.

În ficat, ureea se sintetizează din patru aminoacizi (ornitină, citrulină, arginină și acid aspartic). Deoarece enzimele implicate în ciclul ureei sunt de origine hepatocitară, rezultă deprimarea sintezei și

Scanned with OKEN Scanner

scăderea semnificativă a azotului ureic sanguin (BUN – blood ureea nitrogen).

2. ALTERAREA METABOLISMULUI CARBOHIDRAȚILOR ŞI LIPIDELOR

❶ **GLUCOZA** este depozitată sub formă de glicogen, reprezentând 5-7 % din greutatea ficatului. La cirotici scade glicogenul prin reducerea masei şi numărului de hepatocite iar la alcoolici şi prin diminuarea ingstiei de glucoză.

Hipoglicemia poate să apară ca o consecință a gluconeogenezei şi a rezervelor de glicogen. Apare în hepatita fulminantă şi poate fi fatală. Unele hepatoame evoluează cu hipoglicemie prin eliberarea de substanțe insulin-like.

Hiperglicemia, cu scăderea toleranței la glucoză, asociată cu insulinemie normală sau crescută, se explică prin alterarea receptorului, prin creşterea cantității de acizi graşi liberi (lipoliză crescută), hipopotasemie (inhibă captarea celulară a glucozei şi scade producția de insulină).

Transformarea galactozei în glucoză este alterată şi apare galactozurie.

Produşii de glicoliză: acidul lactic, piruvic şi cetoglutaric pot creşte în sânge deoarece ficatul nu este capabil să-i catabolizeze.

❷ **LIPIDELE** reprezintă 5% din greutatea ficatului (la normali). În insuficiența hepatică se produce încărcarea grasă prin acumularea de trigliceride (etanolul şi prednisonul produc lipoliză cu creşterea cantității de acizi graşi). În alcoolismul cronic, creşte α-glicero-fosfatul ce favorizează esterificarea acizilor graşi spre trigliceride. Eliberarea trigliceridelor din ficat se face sub formă de lipoproteine, dar diminuarea sintezei de apoproteine favorizează acumularea hepatică a lipidelor. Se citează şi tulburări în cuplarea lipidelor cu apoproteina.

În insuficiența hepatică severă apare hipocolesterolemie iar în colestază se produce hipercolesterolemie (scade eliminarea colesterolului prin bilă). Acizii biliari pot fi diminuați, scade raportul acid glicocolic/acid taurocolic.

Sărurile biliare cresc în sânge în staza biliară (icter mecanic), apare bradicardie, prurit, eventual hemoliză iar prin legarea de Ca^{++} se produce hipocalcemie cu hipocoagulabilitate (hemoragii).

Scanned with OKEN Scanner

3. DIATEZE HEMORAGICE ŞI TULBURĂRI HORMONALE

❶ Diateza hemoragică din insuficienţa hepatică este determinată de starea de hipocoagulabilitate, manifestată prin hemoragii, hematoame, peteşii.

Cauzele stării de hipocoagulabilitate sunt:

- diminuarea formării de protrombină şi de alţi factori ai coagulării,
- diminuarea absorbţiei de vitamină K,
- trombocitopenie prin hipersplenism,
- fibrinoliză (în ciroză creşte nivelul plasminelor),
- ruperea varicelor esofagiene.

❷ Tulburări hormonale (în insuficienţa hepatică apar simptome de disfuncţie hormonală prin afectarea capacităţii de catabolizare):

- hiperestrogenismul determină tulburări ale menstrei, diminuarea libidoului, impotenţă, pilozitate de tip feminin, atrofie testiculară, ginecomastie (Fig.), venectazii, steluţe vasculare şi eritem palmar prin deschiderea şunturilor periferice;
- insuficienta inactivare a hormonilor corticosuprarenali determină hirsutism (hirsutus = păros), acnee, vergeturi pe abdomen, facies în lună plină;
- transformarea catabolică a 17 - OH în 17 – CH este diminuată, scade astfel sinteza androgenilor, ceea ce accentuează feminizarea individului;
- tiroxina, în condiţii normale, este deiodată şi glicuronoconjugată, apoi eliminată parţial prin bilă. În insuficienţa hepatică, hipertiroxinemia nu determină semne de hipertiroidism deoarece creşte cantitatea de TBG care fixează hormonul. Astfel, nivelul tiroxinei libere circulante apare normal.
- Hiperaldosteronismul şi hiper ADH favorizează edemul şi ascita.

4. TULBURAREA ECHILIBRULUI HIDRO-ELECTROLITIC ŞI ACIDO-BAZIC

Lezarea membranei hepatocitului favorizează *ieşirea K* din din celule, cu hiperpotasemie. În celule intră ionii de Na^+ şi H^+ iar K^+ se pierde urinar. Rezultă hipopotasemie şi alcaloză metabolică. Fenomenul este agravat prin:

Scanned with OKEN Scanner

- hipovolemia antrenează activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu retenţie de de Na şi pierdere de K,
- insuficienta degradare a hormonilor la nivelul ficatului insuficient, antrenează un hiperaldosteronism secundar. Retenţia de Na nu este reflectată întotdeauna de valoarea natremiei deoarece acesta pătrunde intracelular.

Echilibrul fosfo-calcic este şi el tulburat, apare hipocalcemie prin:

- scăderea serinelor care fixează şi transportă 40% din Ca sanguin,
- carenţa de aport datorată anorexiei din insuficienţa hepatică,
- deficit de absorbţie prin scăderea secreţiei de HCl, insuficienţei pancreatice şi incapacităţii ficatului de a transforma vit. D_3 în colecalciferol.

Volumul apei extracelulare este crescut, mai ales în teriteriul venos prin:

- hiposerinemie,
- hiperaldosteronism secundar,
- nivel crescut de ADH.

5. TULBURAREA FUNCŢIEI DE CLEARENCE ŞI DETOXIFIERE: AMONIACUL ŞI MEDICAMENTELE

Ficatul ocupă locul central în detoxifierea a numeroase substanţe endogene (hormoni, amoniac) şi exogene (medicamente, toxice diverse). Se realizează prin două mecanisme majore:

❶ *Conjugarea*, prin care, sbstanţe toxice insolubile (bilirubina) sunt transformate în compuşi hidrosolubili. Substanţele se conjugă cu acidul glicuronic şi sunt eliminate prin bilă.

❷ *Inactivarea* prin reducere, oxidare, hidroxilare sau dezaminare.

Unii hormoni (insulină, glucagon, tiroxină) sunt inactivaţi prin proteoliză (dezaminare). Corticosteroizii (aldosteronul) sunt inactivaţi prin reducere în derivaţi tetrahidro - şi apoi conjugaţi cu acid glicuronic şi eliminaţi prin bilă.

1. Detoxificarea amoniacului se realizează prin două mecanisme: transformarea în uree şi eliminarea sa din organism sub această formă, precum şi transformarea lui în glutamină, cu păstrarea în această formă, netoxică.

❶ Amoniacul provine din:

- dezaminarea aminoacizilor la nivelul ficatului şi

Scanned with OKEN Scanner

- tubul digestiv ca urmare a acțiunii ureazei bacteriene asupra ureei şi a proteinelor alimentare, inclusiv a sângelui provenit din hemoragii digestive superioare.

Reacțiile care duc la formarea ureei din amoniac alcătuiesc ciclul ureogenetic Krebs-Henseleit.

Ornitina → citrulină prin fixarea de amoniac liber, ATP şi CO_2

Citrulina + amoniac → arginină

Arginina → uree + ornitină

❷ Transformarea amoniacului în glutamină are loc la nivelul ficatului şi SNC. Glutamina reprezintă o formă importantă de transport şi de depozitare a amoniacului. Este necesară pentru diverse procese de biosinteză şi pentru reglarea metabolismului acido-bazic de către rinichi.

Acidul glutamic, la nivelul țesutului nervos, îndeplineşte rolul de a fixa amoniacul (compus foarte toxic pentru SNC). În insuficiența hepatică, amoniacul se acumulează în sânge şi declanşează apariția convulsiilor sau chiar decesul. De asemeni, ca o consecință a creşterii amoniacului, este intensificată sinteza glutaminei în celula nervoasă, ceea ce necesită consum de energie prin utilizarea ATP (sustras din alte procese de biosinteză, fundamentale neuronului).

2.Ficatul şi medicamentele. Majoritatea medicamentelor sunt metabolizate de sistemul enzimatic al reticulului endoplasmic hepatic prin procese de oxidare, reducere, conjugare şi hidroliză. Astfel, medicamentele se transformă în compuşi inactivi sau mai puțin activi. Mai rar, pot rezulta compuşi toxici capabili să producă leziuni hepatice. În general, medicamentele pot produce una sau mai multe din următoarele 3 tipuri de reacții la nivelul ficatului (primele două, de tip hepatitic, sunt patologice iar al treilea are un efect benefic).

❶ *Interferența medicamentelor cu metabolismul bilirubinei* se poate produce în orice stadiu al său de formare, transport, conjugare hepatică sau excreție biliară.

- reacții hemolitice: fenacetina, chinina, penicilina, sulfamidele;
- medicamente care afectează legarea albuminei de bilirubină, prin mecanism de transport competitiv: acidul acetil salicilic, (aspirina), sulfamidele (biseptol);
- medicamente care afectează conjugarea bilirubinei (novobiocina inhibă glucuronil-transferaza);
- medicamente care afecteză excreția biliară şi produc colestază intrahepatică: clorpromazină, metiltestosteron.

❷ *Hepatotoxicitate directă* a medicamentelor are ca rezultat leziuni de necroză hepatocitară, steatoză cu infiltrat inflamator minim (icter hepato-celular). Mortalitatea, de 25%, depinde nu numai de gradul de necroză hepatică ci şi de leziunile asociate (renale, nervoase). Tipice

Scanned with OKEN Scanner

pentru hepatotoxicitatea directă sunt: CCl_4 (accidental sau voluntar), halotan, triclormetan (cloform), DDT, trinitrotoluen, amanita faloides, antimitotice (metotrexat, 6-mercaptopurina, imuranul) şi chiar paracetamolul ori salicilaţii.

❸ *Inducţia enzimatică medicamentoasă*. Unele medicamente precum tranchilizante, hipoglicemiante, antihistaminice, barbiturice (fenobarbital) precum şi alcoolul antrenează o creştere a activităţii enzimelor microsomiale din hepatocit (glucuronil-transferaza, alcool-dehidrogenaza). Inducţia enzimatică explică scăderea hiperbilirubinemiei din sindromul Gilbert trata cu fenobarbital, precum şi creşterea eliminării de BSP.

6. FIZIOPATOLOGIA COLESTAZEI

Termenul de *colestază* sau *colostază* de fineşte o diminuare a debitului biliar care ajunge în duoden. Colestaza poate rezulta ca urmare a unei interferenţe cu scurgerea bilei, oriunde pe traiectul său, de la reticulul endoplasmic până la duoden.

Termenul de *icter obstructiv* nu este cel mai adecvat deoarece în multe situaţii nu se evidenţiază o obstrucţie mecanică la nivelul tractului biliar. Astfel, colestaza poate fi clasificată în două mari tipuri:

- intrahepatică (unde, obişnuit nu există o obstrucţie mecanică) şi
- extrahepatică (în care obstrucţia mecanică se produce de regulă)

Colestaza intrahepatică se produce prin:

- rupturi, distorsionări ale canaliculilor biliare prin fenomene inflamatorii locale şi prin
- afectare primară a secreţiei sărurilor biliare (prin suferinţă hepatică nespecifică, virală, toxică, medicamentoasă).

La microscopul optic se observă acumularea bilei în hepatocite, celulele Kupffer şi canaliculele biliare, ce apar pe alocuri dilatate datorită prezenţei trombilor biliari. Apar neocanalicule biliare. Se constată necroză hepatocitară minimă, mai ales în zonele centrolobulare.

Microscopia electronică evidenţiază modoficări ale canaliculelor biliare: dilatare, edem, diminuarea şi distorsiunea microvililor, hipertrofia reticului endoplasmic, vacuolizarea aparatului Golgi, anomalii ale mitocondriilor şi lizozomilor. Apar o serie de consecinţe clinice şi biologice:

- icter progresiv (instalat la un bolnav cu stare generală bună),

Scanned with OKEN Scanner

- prurit (acizii şi sărurile biliari se depun în tegumente, unde exercită un efect iritativ asupra nervilor senzoriali cutanaţi),
- bradicardie (prin metabolizarea sărurilor biliare în acetil colină),
- absenţa sărurilor biliare în intestinul subţire perturbă absorbţia lipidelor alimentare (apare steatoree), cu alterarea stării de nutriţie a bolnavului, tulburări în absorbţia calciului şi vitaminelor liposolubile (deficitul de vitamină A generează tulburări cutanate şi oculare, deficitul de vitamină D favorizează osteoporoza şi osteomalacia, deficitul de vitamină K agravează fenomenele hemoragipare),
- materiile fecale sunt acolurice,
- la unii pacienţi apar xantoame cutanate şi xantelasme.

7. HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

Prin hipertensiune portală se înţelege o creştere permanentă a presiunii în vena portă (normal, această presiune este de 5-10 mm Hg).

Apare ca rezultat al creşterii rezistenţei vasculare la scurgerea sângelui din sistemul port spre cel cav, determinată de un obstacol intra- sau extrahepatic.

Hipertensiunea portală duce la crearea de căi derivative prin care sângele din arborele port ajunge în sistemul cav. Cele mai importante zone de anastomoză porto-cavă sunt următoarele:

❶ *Anastomoze cardio-esofagiene*:
- portă prin vena splenică, coronara stomahică cu
- plexul venos esofagian ce se varsă în cava superioară

❷ *Anastomoze hemoroidale:*
- vena portă prin hemoroidala superioară cu
- vena cavă inferioară prin venele hemoroidale inf. şi mijlocie.

❸ *Anastomoze abdominale* (peretele anterior al abdomenului)
- porto-cavă superioară, între vena portă (prin vena ombilicală) şi vena cavă superioară (prin vena mamară internă)
- porto-cavă inferioară, între vena portă (prin vene peritoneale) şi vena cavă inferioară (prin venele peretelui abdominal).

În condiţii bazale, sângele portal asigură aproximativ 75-80% din irigaţia ficatului, restul fiind sânge arterial. Debitul sanguin portal este de 1000 – 1 200 ml/min. Sângele portal conţine:
- mult oxigen (mai mult de 50% din necesarul de oxigen al ficatului este adus de vena portă, deoarece este un flux mare sanguin prin aria splahnică şi pentru că organele

Scanned with OKEN Scanner

digestive (de unde provine acest sânge) consumă, în condiţii bazale, o cantitate relativ scăzută de oxigen şi
- substanţe nutritive.

Sângele din artera hepatică şi cel din vena portă se unesc la nivelul sinusoidelor hepatice.

Consecinţele fiziopatologice ale hipertensiunii portale

❶ Dezvoltarea sau accentuarea anastomozelor porto-cave cu generarea de:
- varice esofagiene şi cardiotuberozitare care pot sângera (hemoragii fatale),
- varice hemoroidale ce generează hemoroizi,
- varice abdominale cutanate supraombilical sau periombilical "în cap de meduză", expresie a permeabilizării venei ombilicale.

❷ Splenomegalia apare ca rezultat al distensiei mecanice prin stază sanguină şi mai puţin datorită unei hipertrofii adevărate a reticulului splenic.

❸ Diminuarea debitului sanguin portal către ficat, scade aportul de oxigen şi substanţe nutritive ce precipită apariţia insuficienţei hepato-celulare.

❹ Favorizează apariţia ascitei. Prin creşterea presiunii la nivelul capilarelor splahnice se produce transsudarea plasmei în cavitatea peritoneală. Nu este suficientă, trebuie să existe şi alţi factori, mai ales hipoalbuminemia.

8. FIZIOPATOLOGIA ENCEFALOPATIEI HEPATO - PORTALE

Encefalopatia hepato-portală cuprinde totalitatea manifestărilor neuropsihice din cursul hepatopatiilor cronice (mai ales în ciroze). Este urmarea insuficienţei hepatocelulare instalată prin persistenţa în organism a substanţelor neuro – toxice de origine digestivă, eliminate obişnuit prin ficat. În producerea ei participă hipertensiunea portală şi insuficienţa hepato-celulară.

1.Hipertensiunea portală dezvoltă anastomoze arterio-venoase intrahepatice şi shunturi porto-cave spontane extrahepatice. Consecinţele sunt:
- dezechilibre hidroelectrolitice şi acidobazice,
- hemoragii prin ruperea varicelor esofagiene şi gastrice care îşi au sediul submucos, cu anemii secundare,
- complicaţii metabolice determinate de trecerea directă a sângelui venos splahnic, încărcat cu produşi toxici, în circulaţia generală precum şi prin agravarea insuficienţei

Scanned with OKEN Scanner

hepato-celulare prin hipoxia hepatocitului apărută prin scăderea cantității de sânge portal ce traversează parenchimul hepatic.

2.Insuficiența hepatocelulară reprezintă factorul major . Ficatul participă la apariția encefalopatiei portale prin 3 mecanisme:

❶ Ficatul epuizat sau exclus devine un filtru ce nu mai poate opri şi neutraliza o serie de metaboliți toxici (toxici mai ales pentru sistemul nervos)

❷ Datorită lizei sale, ficatul eliberează unele substanțe neurotoxice ca: acid lactic, acid piruvic, acid α ceto-glutaric, corpi cetonici, transaminaze, ornitin-carbamil-transferază, etc. Şi alte substanțe au fost incriminate pentru toxicitatea lor: metionina este transformată în metilmercaptan, responsabil de foetorul hepatic.

❸ Creşterea amoniemiei este frecventă în cursul encefalopatiei portale, atingând uneori valori de peste 5 ori normalul (75-100 mg/dl).

De aceea, în explicarea encefalopatiei s-au elaborat 2 teorii: *teoria amoniacală* şi teoria falşilor neurotransmițători.

Teoria amoniacală. La nivelul ficatului şi creierului, amoniacul se leagă cu acid glutamic şi formează glutamină. Glutamina este o formă de transport şi depozit utilizată pentru diverse procese de sinteză şi pentru reglarea echilibrului acido-bazic la nivel renal. Deci, acidul glutamic îndeplineşte, în țesutul nervos, rolul de a fixa amoniacul, compus foarte toxic pentru acest țesut. În insuficiența hepatică, NH_3 se acumulează în sânge şi declanşează apariția convulsiilor sau chiar moartea.

În declanşarea encefalopatiei portale, în afara intoxicației cu amoniac, se produce şi intoxicația cu substanțe absorbite din intestin (putresceină, cadaverină, indol, scatol).

Teoria falşilor neurotransmițători. Ficatul insuficient nu mai poate participa la elaborarea materialului plastic al celulei nervoase din encefal şi a unor substanțe (mediatori) indispensabile proceselor vitale din SNC. Ficatul participă la elaborarea materialului plastic al celulei nervoase din encefal prin:

- prin funcția glucidică se asigură formarea glicogenului din corpul celulei nervoase, factor ce are rol important în procesele de regenerare nervoasă,
- ficatul participă la formarea lipoproteinelor din membrana neuronală,
- acizii graşi şi colina participă la sinteza de acetilcolină iar proteinele constituie materialul de suport pentru toate enzimele care participă la metabolismul acetilcolinei.

Scanned with OKEN Scanner

- Fenilalanina este transformată succesiv în tirozină, dopamină, noradrenalină (amine de trezire) şi serotonină (amina somnului lent).

În coma hepatică, s-a observat o creştere marcată a concentraţiei sanguine de fenilalanină. Hepatocitul insuficient nu poate transforma fenilalanina în tirozină iar excesul de fenilalanină blochează trecerea tirozinei prin bariera hematoencefalică şi transformarea ei în dopamină. Metabolismul este deviat spre formarea de octopamină şi beta-fenil-etanolamină, pseudoneuro-transmiţători cu acţiune postsinaptică mult mai mică. Apare o serie de simptome clinice ca: lentoare, somn, comă, rigiditate, fixitate. De asemenea, se produce scăderea cantităţii de serotonină (prin deficit de L-triptofan-decarboxilază şi de vitamină B_6. Apare hiperexcitabilitate nervoasă periferică cu "fleping tremor" sau asterixis (sterixis = poziţie fixă).

Encefalopatia (sindrom neuropsihic) poate surveni acut (sau fulminant pe un ficat anterior normal la care s-a instalat o necroză celulară extinsă sau totală, exemplu după un supradozaj de sedative) şi este clasificată în 3 stadii:

- stadiul I corespunde existenţei unui asterixis izolat ("flapping tremor") ce constă în mişcări nonritmice ale extremităţilor datorită imposibilităţii pacientului de a menţine o poziţie fixă; mişcările sunt de amplitudine mare, frecvenţă mică, asimetrice, spontane sau provocate;
- stadiul II este asociat unor tulburări psihice (sindrom confuziv, tulburări de vorbire);
- stadiul III este definit prin comă.

Foetor hepaticus este un simptom prezent în insuficienţa hepatocelulară secundar exhalării mercaptanilor generaţi în colon din aminoacizii aromatici care conţin sulf (metionină). Mercaptanii trec în circulaţia generală prin şunturile portosistemice şi vor fi eliminaţi prin aerul expirat (în mod normal ei sunt catabolizaţi în ficat).

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 7

ELEMENTE DE FIZIOPATOLOGIE RENALĂ

Rinichiul prin cele 3 procese (filtrare, reabsorbție, secreție) intim corelate între ele realizează formarea urinii, prin care este asigurată izohidria şi izoionia mediului intern (Fig.69).

Funcțiile renale se materializează în: contextul eliminării de apă, prin

- eliminarea reziduurilor azotate şi a produşilor toxici (uree, acid uric ş.a.);
- controlul eliminării electroliților (Na, K, Ca, P);
- controlul echilibrului acido-bazic (eliminarea acizilor nevolatili, fosfați, sulfați, secreția sărurilor de H;
- funcția hematopoietică (eritropoietina); -
- controlul tensiunii arteriale (renina, medulina).

Funcțiile rinichiului sunt rezultatul activității nefronilor care din punct de vedere anatomic, topografic şi funcțional nu sunt omogeni. Astfel, nefronii situați în zona externă a corticalei reprezintă majoritatea nefronilor (7/8) sunt de dimensiuni mici, cu ansa Henle scurtă şi cu o suprafață de filtrare mică. Nefronii situați în treimea internă a corticalei – juxtamedulari – sunt în număr mic (1/8) dar au dimensiuni mari, au ansa Henle lungă şi o suprafață de filtrare mare. Glomerulii superficiali primesc ¾ iar cei profunzi ¼ din debitul sangvin renal (Fig.70).

Rata de filtrare glomerulară depinde de mai mulți factori:

- presiunea efectivă de filtrare
- fluxul sanguin renal
- permeabilitatea membranei de filtrare şi suprafața ei

Presiunea efectivă de filtrare (PEF) este suma a mai multor presiuni care acționează în sensuri diferite:

❶ Presiunea hidrostatică (P_H) a sângelui din capilarele glomerulare, care acționează în sensul trecerii apei prin membrană, are valoarea de 70-75 mmHg;

❷ Presiunea coloid-osmotică (P_{CO}) sau oncotică a sângelui din capilarele glomerulare (presiunea proteinelor), care acționează în sens opus, al reținerii apei în capilarele glomerulare, are valoarea de 25-30 mmHg;

❸ Presiunea din spațiul urinar (capsula Bowmann) – P_B -, care este egală cu presiunea din tubi, acționează în sens invers filtrării şi are valoarea de 5-10 mmHg.

$$PEF = P_H - (P_{CO} + P_B) = 30\text{-}40 \text{ mmHg}$$

Scanned with OKEN Scanner

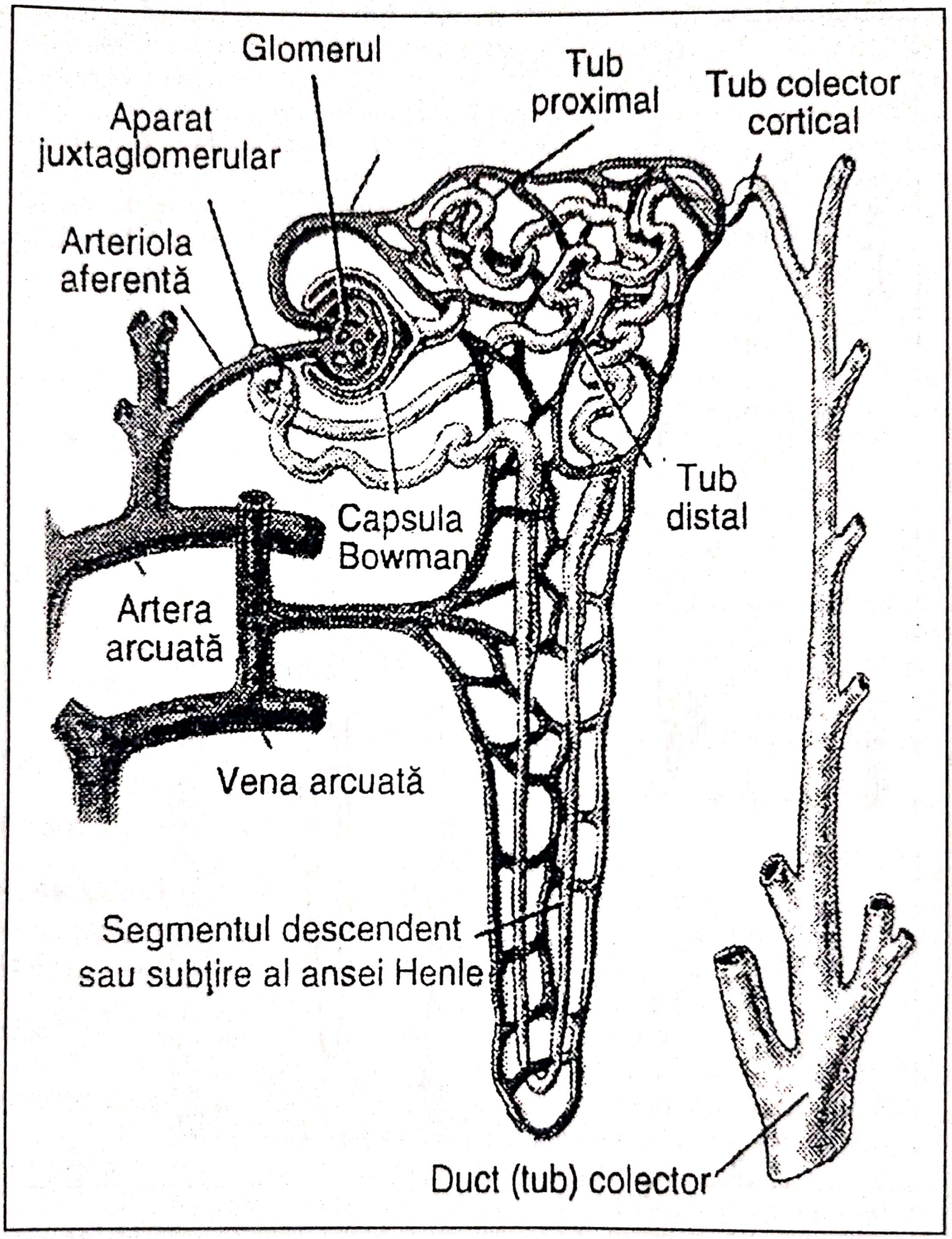


Fig.69: *Anatomia funcţională a nefronului (Guyton A, Fiziologia, 1999)*

Scanned with OKEN Scanner

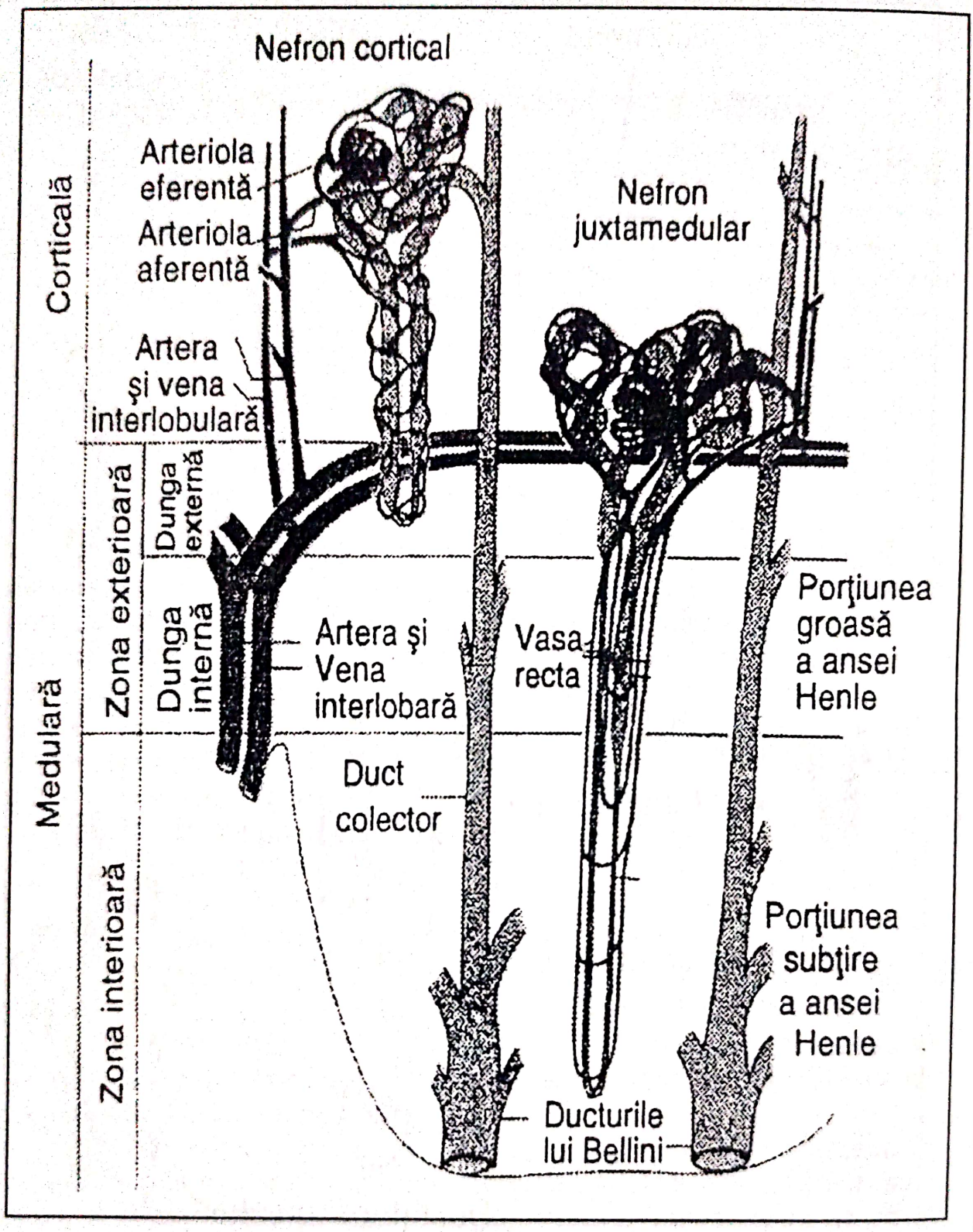


***Fig.69:** Anatomia funcţională a nefronului (Guyton A, Fiziologia, 1999).*

Scanned with OKEN Scanner

Patologic, scăderea PEF se întâlneşte fie în scăderea P_H din insuficienţa cardiacă, şoc, deshidratare, fie în creşterea P_B din uropatiile obstructive (litiază renală, tumori ale căilor pielocaliceale, prostatite etc).

Filtrarea glomerulară este influenţată de: *mecanisme extrarenale* (activitatea cardiacă, oscilaţiile tensiunii arteriale, compoziţia sângelui, factori endocrini, factori neurovegetativi) şi *mecanisme renale* (sistemul renină-angiotensină, aldosteron, reflexul autonom miogen).

TULBURĂRILE FILTRĂRII GLOMERULARE

Tulburările filtrării glomerulare pot fi: cantitative şi/sau calitative.

a. *TULBURĂRILE CANTITATIVE ALE FILTRĂRII GLOMERULARE*

Acestea se referă la modificări ale diurezei.

Diureza este volumul de urină eliminat în 24 h şi are valori cuprinse între 1,5-2 litri pe zi. Ea cuprinde o fracţie obligatorie de 500 ml şi o fracţie ajustabilă de 500-1500 ml. Cantitatea de urină eliminată depinde de: vârstă, greutate, temperatura mediului ambiant şi efortul fizic efectuat. Tulburările cantitative ale filtrării glomerulare sunt: *poliuria, oliguria* şi *anuria*.

Poliuria este creşterea diurezei peste 2,5 litri pe zi. Ea poate fi fiziologică şi patologică.

Poliuria fiziologică este determinată de creşterea ratei de filtrare glomerulară prin:

- Polidipsie: creşterea ingestiei de apă determină hipervolemie cu scăderea osmolarităţii plasmatice şi deci scăderea secreţiei de hormon antidiuretic (ADH); ca urmare scade reabsorbţia de apă la nivelul tubilor distali şi colectori şi se instalează poliuria;
- Frig: vasoconstricţie cutanată cu distribuirea sângelui spre rinichi şi creşterea fluxului sanguin renal cu poliurie.

Poliuria patologică este determinată de incapacitatea rinichiului de a reabsorbi apa la nivelul tubilor renali. Se întâlneşte în:

- Diabet insipid: poliurie cu densitate urinară foarte mică prin scăderea ADH sau prin lipsa de răspuns a rinichiului la ADH.
- Poliurie osmotică: eliminare în urină de substanţe cu acţiune osmotică care atrag apa: glucoză, în diabetul zaharat sau ureea, în faza de recuperare a insuficienţei renale acute.
- Pielonefritele cu pierdere de sare în afecţiuni tubulare, în care scade reabsorbţia de Na.

Scanned with OKEN Scanner

Oliguria *este scăderea diurezei sub 500 ml pe zi,* adică o cantitate suficientă pentru menţinerea vieţii.

Anuria *este scăderea diurezei sub 100 ml pe zi.*

Ambele tipuri de scădere a diurezei pot avea 3 cauze: prerenale, renale, postrenale.

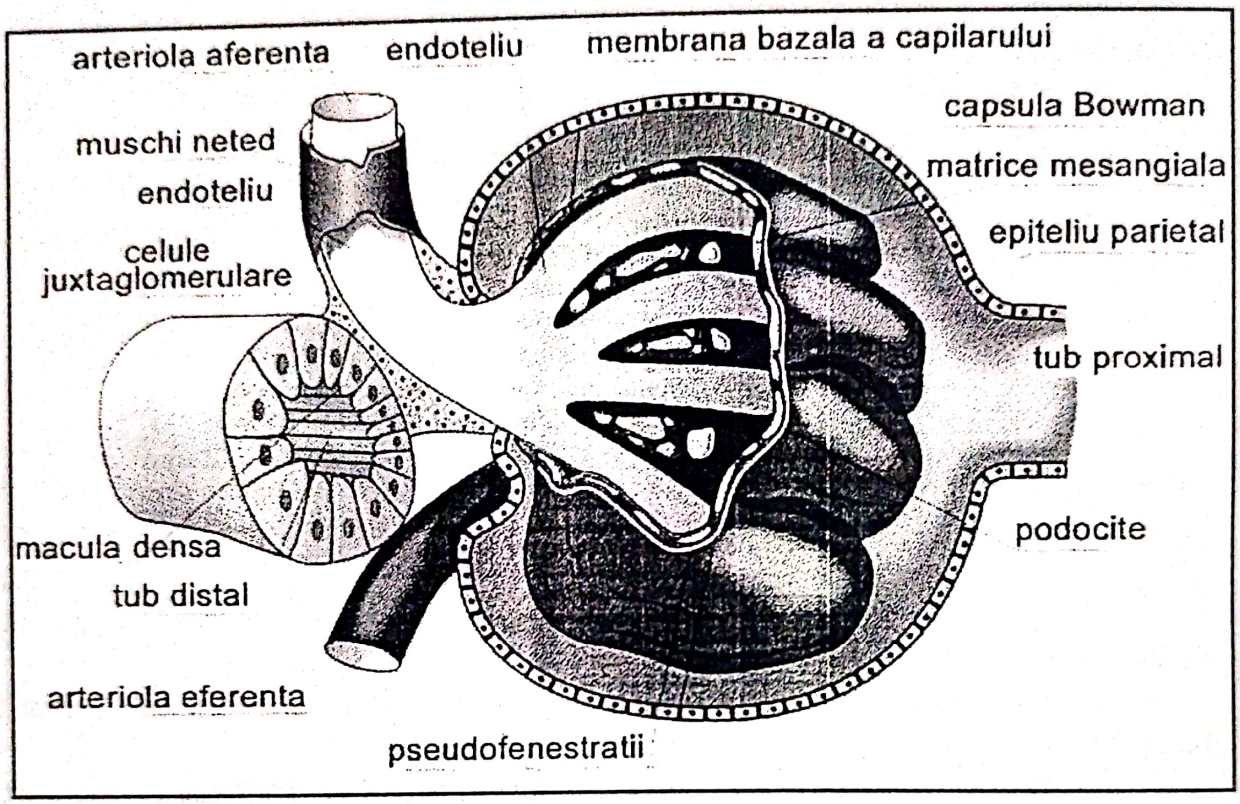


Fig.71: Structura şi funcţiile glomerulului (Guyton A, Fiziologia, 1999)

❶ *Cauzele prerenale* sunt acelea care determină scăderea fluxului plasmatic renal (Fig.71):

- scăderea volumului de sânge (hipovolemia): hemoragii, arsuri, pierdere de apă prin vărsături sau diaree, acumulare de apă în sectorul interstiţial (edeme),
- scăderea debitului cardiac: valvulopatii (stenoza aortică sau mitrală), tamponada cardiacă, aritmii (fibrilaţie ventriculară, tahicardii paroxistice supraventriculare sau ventriculare), infarct de miocard cu şoc cardiogen,
- vasoconstricţie renală în condiţiile în care există vasodilataţie sistemică: şocul septic sau alergic (anafilactic), sindromul hepatorenal (complicaţie a cirozei hepatice, în care se produce redistribuirea debitului cardiac, cu scăderea fluxului plasmatic renal)

Scanned with OKEN Scanner

- medicamente care împiedică autoreglarea circulației renale: inhibitori de ciclooxigenază (ex: aspirina).

Scăderea perfuziei renale determină reducerea presiunii hidrostatice şi, ca urmare, scade PEF. În consecinţă, scade filtrarea glomerulară şi scade diureza (funcţia tubulară este normală).

❷ *Cauze renale intrinseci* sunt determinate de :

- cauze glomerulare: infiltratul inflamator glomerular scade suprafaţa de filtrare,
- cauze tubulare: necroza tubulară acută determinată de substanţe nefrotoxice sau de ischemie (dacă hipovolemia este prelungită apare necroza ischemică a tubilor renali - deci o cauză iniţial prerenală - care poate determina necroza tubilor şi astfel devine o cauză renală intrinsecă)

❸ *Cauze postrenale* sunt determinate de obstrucţia căilor renale la orice nivel (tubi, ureter, uretră). Creşterea presiunii la nivelul capsulei Bowmann scade presiunea de filtrare.

b.TULBURĂRILE CALITATIVE ALE FILTRĂRII GLOMERULARE

Membrana filtrantă glomerulară este semipermeabilă datorită structurii sale ca o sită; ea nu permite trecerea în urină a unor molecule mari care sunt importante pentru economia organismului (celule sanguine, proteine), dar permite trecerea unor molecule mai mici (glucoză, aminoacizi, K, Na, apă). O parte din aceste substanţe care trec prin filtrul glomerular sunt reabsorbite la nivel tubular.

Tulburările calitative se referă la prezenţa în urină a acestor constituienţi anormali: proteine, hematii, leucocite, cilindrii.

Proteinuria reprezintă eliminarea de proteine prin urină.

Normal, un adult pierde prin urină numai 150 mg de proteine pe zi, cantitate care nu este decelabilă prin tehnici obişnuite; de aceea, se poate spune că proteinuria este absentă. Din cantitatea menţionată, 15 mg sunt albumine şi restul alte proteine sanguine la care se adaugă proteina secretată de ramul ascendent al ansei Henle, proteină numită uromucoid sau proteina Tamm-Horsfall.

Eliminarea prin urină a peste 200 mg proteine pe zi se numeşte *proteinurie patologică*.

Clasificarea proteinuriei:

1.Proteinuria glomerulară se produce prin 2 mecanisme:

➤ pierderea selectivităţii electrice: astfel, membrana devine mai puţin electronegativă şi se pierd în special albumine - *proteinurie selectivă*. La electroforeza proteinelor urinare, peste 80% din proteine

Scanned with OKEN Scanner

sunt proteine cu greutate moleculară mică (albumine). Leziunile glomerulare sunt minime şi prognosticul afecţiunii este bun.

➤ Pierderea selectivităţii de mărime presupune alterarea gravă a membranei glomerulare (de obicei, mecanismul este imun). Ca urmare se pierd prin urină şi proteine cu greutate moleculară mai mare decât cea a albuminelor (Fig.72).

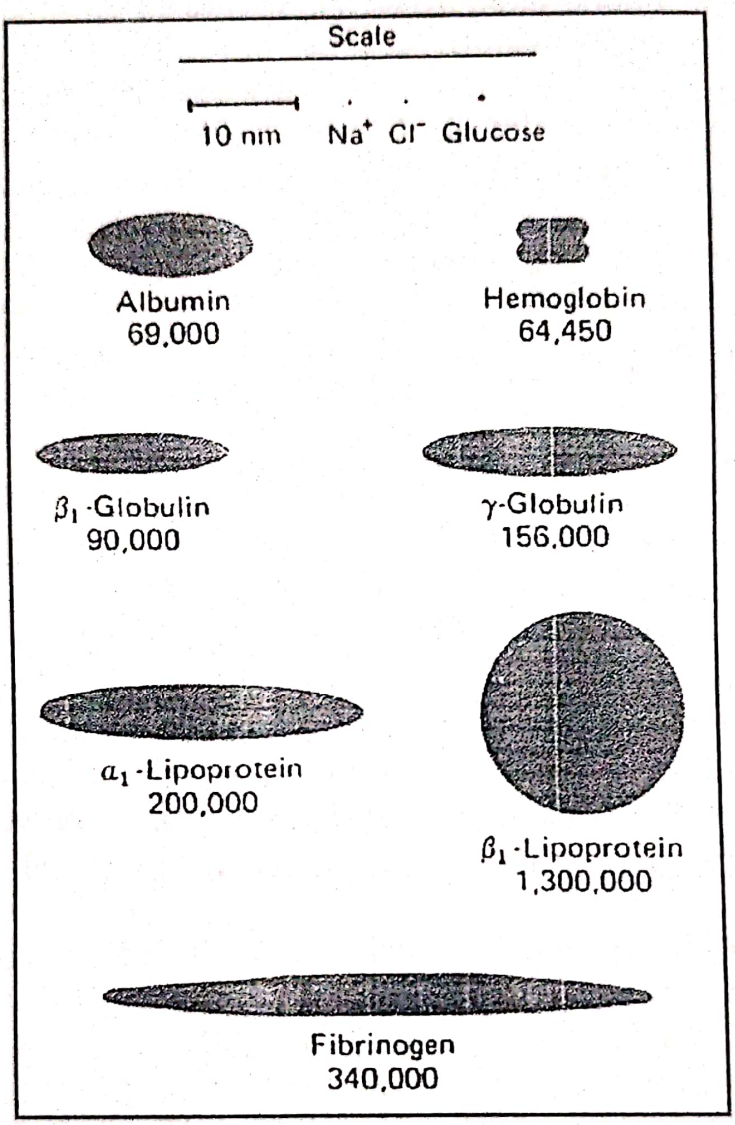


***Fig.72**: Dimensiunile şi greutatea moleculară a unor proteine din sânge (Oncley, 2000)*

La electroforeza proteinelor urinare, se găsesc în urină toate tipurile de proteine: albumine, globuline, fibrinogen. Se spune că electroforeza urinară este identică cu cea a serului. Acest tip de proteinurie numită proteinurie neselectivă apare în leziuni glomerulare grave iar prognosticul afecţiunii este sever.

După durată, proteinuria poate fi *intermitentă* şi *permanentă*.

Scanned with OKEN Scanner

Proteinuria intermitentă (neselectivă, benignă) apare în următoarele circumstanţe:

- în efort fizic, când sângele este deviat spre musculatura aflată în activitate se produce ischemia membranei filtrante şi creşterea permeabilităţii sale;
- în febră, când are loc vasodilataţia la nivelul arteriolelor aferente şi creşterea permeabilităţii membranei filtrante;
- în insuficienţa cardiacă, când scade debitul cardiac şi se instalează ischemia renală;
- în ortostatismul prelungit, la persoane cu lordoză accentuată: coloana vertebrală lombară compresează pe venele renale producând stază şi ischemie cu o creştere a permeabilităţii membranei filtrante.

Nu se cunoaşte dacă în evoluţie, proteinuria intermitentă va trece în proteinurie permanentă.

Proteinuria permanentă este determinată de obicei de boli glomerulare grave (glomerulopatii). După intensitate, poate fi:

- proteinurie moderată (*sindrom nefritic*) caracterizată prin:
  - intensitate 1-3 g/zi
  - este neselectivă, deci arată o leziune imună a membranei filtrante
  - este caracteristică pentru glomerulonefrita acută poststreptococică
- proteinurie severă (*sindrom nefrotic)* caracterizată prin:
  - intensitate peste 3 g/zi,
  - este selectivă, de obicei, deci arată o leziune minimă a membranei filtrante
  - este caracteristică pentru sindromul nefrotic.

2.Proteinuria tubulară presupune eliminarea de proteine cu masă moleculară mică care trec membrana glomerulară şi nu sunt reabsorbite la nivelul tubilor renali proximali. Aceste proteine sunt: lizozimul şi β_2-microglobulina. Prezenţa lor în urină este marker de proteinurie tubulară.

Proteinuria tubulară apare în afectarea tubilor prin:

- pielonefrită,
- nefropatie analgezică: după ingestie de fenacetină
- nefropatie după substanţe nefrotoxice: mercur, săruri ale metalelor grele,
- mielom multiplu.

3.Proteinurie de cauză prerenală. Dacă în plasmă există proteine anormale în cantitate mare, ele sunt filtrate la nivel glomerular, dar nu pot fi absorbite tubular, deoarece tubii renali nu au mecanisme

Scanned with OKEN Scanner

active de reabsorbţie pentru ele. Exemplu: mielomul multiplu este un cancer a plasmocitului în care se secretă lanţuri uşoare de imunglobulină, care se elimină prin urină; aceste proteine se numesc proteine Bence- Jones.

Hematuria

Hematuria reprezintă eliminarea prin urină de peste 1-3 hematii pe câmp microscopic la femeie şi peste o hematie pe câmp microscopic la bărbat. Normal, prin filtratul glomerular trec până la 1 000 de eritrocite pe minut. Hematuria este clasificată în:

1.Hematurie glomerulară, determinată de boli glomerulare în care creşte permeabilitatea membranei filtrante; această hematurie este, de obicei, asociată cu proteinurie de cauză glomerulară:

- glomerulonefrite de cauze diferite,
- vasculite (alergice) care afectează vascularizaţia glomerulară: sindrom Henoch-Schönlein.

Hematiile care trec prin membrana glomerulară, odată ajunse la nivelul tubilor distali, se pot uni prin intermediul proteinei Tamm-Horsfall şi pot forma cilindri hematici. În consecinţă, prezenţa cilindrilor hematici reprezintă un marker de hematurie glomerulară.

2.Hematuria de cauză nonglomerulară este determinată de leziuni ale vaselor căilor urinare postglomerulare. De aceea, nu este însoţită de proteinurie şi de cilindri hematici: litiază renală, cancer renal, TBC renal, traumatisme renale sau ale căilor excretorii, infarct renal, cistită hemoragică, stări de hipocoagulare (trombocitopenii, hemofilie).

Leucocituria

Leucocituria reprezintă eliminarea prin urină a peste 5 leucocite pe câmpul microscopic. Normal, prin filtratul glomerular trec până la 2 000 leucocite pe minut. Leucocituria exprimă o inflamaţie a rinichiului sau a căilor urinare.

După originea leucocitelor se disting:

1.Leucociturie genitală, întâlnită în uretrite, metrite, trichomoniază vaginală.

2.Leucociturie renală sau urinară, care poate fi de tip aseptic, când nu există floră microbiană în sedimentul urinar (ex.: TBC renal) şi de tip septic, în pielonefrita acută, când în sumarul de urină găsim piurie, proteinurie şi cilindrurie.

Leucocituria urinară de tip septic este produsă prin mecanism ascendent - în proporţie de 80% şi prin mecanism descendent - în

Scanned with OKEN Scanner

proporţie de 20%. În cadrul mecanismului ascendent, pacientul prezintă leucociturie masivă, floră microbiană intens prezentă şi proteinurie absentă. Mecanismul descendent determină albuminurie masivă, leucociturie moderată şi bacteriurie absentă.

Celulele epiteliale apar în urină prin descuamarea căilor urinare. Se pot elimina:

➤ celule poligonale care provin prin descuamarea uroteliului din vezică. Normal, ele sunt prezente în număr mic. Eliminarea în număr crescut a celulelor poligonale arată o inflamaţie a vezicii urinare, numită cistită.

➤ celule mici, rotunde, care provin prin necroza tubilor renali; ele se însoţesc de cilindri epiteliali şi arată o necroză tubulară acută de cauză ischemică sau prin substanţe nefrotoxice.

Cilindrii sunt mulaje proteice ale lumenului tubilor distali şi colectori care se formează prin aglutinarea proteinelor la acest nivel, unde urina este acidă şi mai concentrată în elemente patologice.

Cilindrii pot fi:

❶ *cilindri acelulari:*

➤ hialini: sunt formaţi din proteine (Tamm- Horsfall şi albumine); ei apar în cantitate mai mare în sindromul nefrotic,

➤ granuloşi: sunt formaţi prin degenerarea cilindrilor celulari,

➤pigmentari: hemoglobinici, mioglobinici, bilirubinici, lipidici.

❷ *cilindri celulari*; sunt formaţi prin aglutinarea pe mulajul proteic a următoarelor elemente:

➤ hematii (cilindri hematici): în hematuria de cauză glomerulară,

➤ leucocite (cilindri leucocitari): în infecţiile urinare înalte (pielonefrite),

➤ celule epiteliale (cilindri epiteliali): în necroza tubilor renali.

TULBURĂRILE FUNCŢIEI TUBULARE

Aceste tulburări interesează tubii contorţi proximali şi distali. La nivelul tubilor renali se produc următoarele procese de:

- reabsorbţie a unor substanţe utile pentru organism: proteine, aminoacizi, potasiu, fosfaţi, calciu, glucoză şi
- secreţie a altor substanţe: ioni de hidrogen, acid uric, ioni de potasiu.

a. AFECTAREA TUBILOR CONTORŢI PROXIMALI

Funcţia cea mai importantă este de reabsorbţie a Na, K, glucoză, aminoacizi, fosfaţi, Ca, acid uric, bicarbonat.

Afecţiunile tubului contort proximal includ:

Scanned with OKEN Scanner

1. alterarea reabsorbției fosfaților
2. alterarea reabsorbției calciului
3. alterarea reabsorbției acizilor aminați
4. alterarea reabsorbției de glucoză

❶ *Alterarea reabsorbției fosfaților* se întâlnește în afecțiuni ereditare și dobândite. Afecțiunile ereditare sunt reprezentate de sindromul Fanconi și rahitismul vitamino D rezistent.

➤ sindromul Fanconi: este o atrofie a epiteliului tubului proximal – defect general de reabsorbție – care determină aminoacidurie generalizată, calciurie, fosfaturie și glucozurie. De aceea apar: deficiențe de creștere, rahitism rezistent la vitamina D (se pierd prin urină Ca și fosfați), hipoglicemie.

➤ rahitismul vitamino D rezistent este incapacitatea tubului proximal de a reabsorbi fosfați. Pierderea lor prin urină produce hipofosfatemie cu demineralizarea oaselor - rahitism. Acest tip de rahitism nu mai răspunde la administrarea de vitamină D, pentru că este determinat de scăderea fosfaților.

Afecțiunile dobândite cu reabsorbția deficitară a fosfaților sunt reprezentate de: insuficiența renală cronică, hiperparatiroidism, hiperfuncție corticosuprarenală, intoxicații tubulare endogene cu proteine Bence-Jones, în mielomul multiplu, sau cu amoniac, în encefalopatia portală, și intoxicații tubulare exogene cu medicamente (gentamicină).

❷ *Alterarea reabsorbției calciului* apare în: hiperparatiroidii, aport excesiv de Ca^{++}, osteoliză, insuficiență renală cronică.

❸ *Alterarea reabsorbției acizilor aminați* se întâlnește în:

➤ boala Hartnup: este un defect de reabsorbție a tubului proximal a unor aminoacizi de tipul triptofanului. El este utilizat de organism pentru sinteza de nicotinamidă. Deficiența de triptofan determină deficiența de nicotinamidă și produce boala numită pelagră. Ea se manifestă sub formă de leziuni eritematoase, care apar pe pielea expusă la soare și de leziuni nervoase.

➤ cistinuria este caracterizată prin imposibilitatea de reabsorbție a cistinei, lizinei și argininei. Cistina în cantitate mare precipită în urină și formează calculi de cistină; astfel apare litiază renală care favorizează apariția unor infecții frecvente cu instalarea insuficienței renale cronice.

Scanned with OKEN Scanner

❹ *Alterarea reabsorbției de glucoză* printr-un defect primar la nivelul tubilor proximali produce glucozurie, deşi glicemia nu depăşeşte pragul renal de 180 mg/ 100 ml; glucoza se elimină prin urină şi, în consecință apare hipoglicemia.

b. AFECTAREA TUBILOR CONTORȚI DISTALI

Funcția cea mai importantă a acestor tubi este de secreție a electroliților (Na^+, K^+) alături menținere a echilibrului hidric şi acidobazic.

Afecțiunile tubului contort distal includ:

1. Alterarea reabsorbției de apă,
2. Alterarea reabsorbției şi secreției de electroliți (Na^+, K^+)
3. Alterarea echilibrului acido-bazic.

❶ *Alterarea reabsorbției de H_2O* se întâlneşte în afecțiuni congenitale (diabetul insipid) şi în afecțiuni dobândite (pielonefrite, amiloidoză renală, nefrocalcinoza).

Diabetul insipid de cauză renală (nefrogenă): este determinat de incapacitatea tubilor distali de a răspunde la cantități normale de ADH (secretat de hipofiza posterioară).

❷ *Alterarea reabsorbției şi secreției de electroliți* prezintă:

➤ Tulburarea reabsorbției de Na^+, ce se întâlneşte în fazele terminale ale insuficienței renale cronice, în boala Addison şi după tratamentul cu diuretice de tipul spironolactonă.

➤ Tulburarea secreției de K^+ determină apariția hiperpotasiuriei în afecțiuni renale (sdr. Fanconi, pielonefrita cronică, insuficiența renală acută) şi secundar altor afecțiuni (sdr. Conn, sdr. Cushing, diuretice care economisesc Na şi elimină K - furosemid). O altă tulburare constă în apariția hipopotasiuriei în insuficiența corticosuprarenală şi în leziuni tubulare acute şi cronice.

❸ *Alterarea echilibrului acido-bazic*

Tendința generală a organismului este spre acidoză. Rinichiul se opune acestei tendințe prin următoarele mecanisme:

➤ excreție de hidrogen sub formă de amoniu (NH_4),
➤ excreție de hidrogen sub formă de fosfați şi sulfați,
➤ reabsorbție de bicarbonați.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA SINDROMULUI NEFROTIC

Sindromul nefrotic (SN) este o afecţiune glomerulară, caracterizată prin creşterea permeabilităţii membranei filtrante glomerulare pentru proteine. Este considerat un sindrom pentru că include mai multe tipuri de glomerulopatii. Se caracterizează prin:

- edeme şi oligurie,
- proteinurie severă peste 3,5 g pe zi,
- hipoproteinemie cu hipoalbuminemie sub 3 g/dl,
- hiperlipidemie cu hipercolesterolemie peste 3 g/l,
- lipidurie şi colesterolurie (cristale birefringente de colesterol).

Acestea sunt modificările caracteristice *sindromului nefrotic pur.* În sindromul nefrotic *impur*, la caracterele sindromului nefrotic pur se adaugă hematurie, hipertensiune arterială sau/şi retenţie de substanţe azotate.

ETIOLOGIE ŞI CLASIFICARE

❶ *SN idiopatic* (2/3 din SN) este determinat de afecţiuni glomerulare primare, pentru care nu se cunoaşte cauza. Ele se însoţesc de modificări histologice diverse, dar toate au în comun creşterea permeabilităţii membranei de filtrare pentru proteine. Este cea mai frecventă formă la copii între 3-8 ani. După tipul proteinuriei, acest SN se clasifică în:

- *SN cu leziuni minime*: la examenul cu microscopul optic, glomerulii par normali. Se produce pierderea sarcinilor negative de pe membrana filtrantă glomerulară, deci este o pierdere a selectivităţii electrice. Aceasta face să se elimine mai ales albumine. La copiii sub 8 ani, acest tip reprezintă peste 80% din toate SN.
- *SN din alte tipuri histologice de glomerulopatii*; la examenele histologice, se observă depozite de complexe imune (antigen- anticorp-complement activat), ceea ce demonstrează că ele determină rupturi ale membranei de filtrare cu pierderea selectivităţii de mărime. Se pierd toate tipurile de proteine plasmatice (proteinuria neselectivă).

❶ *SN secundar* altor afecţiuni (1/3 din SN) care determină afectarea concomitentă a glomerulilor:

- Boli generale: diabet zaharat, colagenoze, purpura reumatoidă,
- Nefropatii: glomerulonefrite acute şi cronice, nefrite interstiţiale cronice, nefropatii gravidice,
- Intoxicaţii cu metale grele (Pb, Cd, As), citostatice, dicumarinice, anticonvulsivante (fenobarbital),

Scanned with OKEN Scanner

➤ Boli alergice: sero şi vaccinoterapie, înţepături de insecte, muşcături de şarpe, reacţii la polen şi praf,

➤ Tulburări circulatorii: tromboze de vene renale bilaterale, tromboza venei cave inferioare, pericardita constrictivă.

PATOGENIA SINDROMULUI NEFROTIC

Cel mai acceptat mecanism de producere a SN este cel imunologic. În sprijinul ipotezei imunologice sunt menţionate:

➤ SN apare în cursul vaccinărilor, administrării unor medicamente sau la contactul cu alţi agenţi străini;

➤ în urma administrării unor proteine exogene (vaccinuri, imunoglobuline) după o perioadă de 14-15 zile de la contactul cu proteinele apar anticorpi antifragmente de membrană bazală glomerulară şi scăderea complementului seric;

➤ anatomopatologic se constată leziuni identice cu glomerulonefritele autoimune: există depozite Ag-Ac pe care e fixat complementul;

➤ evoluţia favorabilă a SN la tratamentul cu imunosupresoare.

TULBURĂRI METABOLICE ÎN SINDROMUL NEFROTIC

Alterarea metabolismului proteic

❶ *Proteinuria* este o consecinţă a pierderii selectivităţii de mărime sau electrice (vezi mai sus),

❷ *Hipoalbuminemia* este determinată de:

- Pierderea urinară (nu există o corelaţie directă între proteinurie şi hipoproteinemie),
- Creşterea catabolismului proteic la nivel de parenchim renal afectat,
- Sinteză inadecvată de albumine la nivel hepatic.
- Pierdere de proteine pe cale digestivă: prin peretele gastrointestinal şi prin salivă.
- Transferul proteinelor plasmatice în spaţiul interstiţial odată cu lichidul de edem.

❸ *Edemele* sunt determinate de hipoalbuminemie. Prin scăderea presiunii coloid-osmotice, apa nu mai este reţinută la nivelul sectorului vascular şi trece la nivelul sectorului interstiţial. Se produce redistribuţia apei în organism: scade în vase şi creşte în interstiţiu.

Scăderea apei vasculare determină:

Scanned with OKEN Scanner

- hipotensiune cu scăderea perfuziei renale şi activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.
- hipersecreţie de hormon antidiuretic (ADH).
- activarea sistemului simpatic, care, prin vasoconstricţie, încearcă să menţină în limite normale tensiunea arterială.

❹ *Tulburări de coagulare*: în SN apare o hipercoagulabilitate plasmatică prin creşterea sintezei fibrinogenului şi creşterea sintezei factorilor complexului protrombinic responsabili de apariţia trombemboliilor.

❺ *Tulburări imunologice*: în SN creşte susceptibilitatea la infecţii fie prin pierderea de IgG şi IgA prin urină, fie prin scăderea complementului seric consecutiv complementuriei şi/sau prin fixarea complementului la complexul Ag-Ac.

❻ *Tulburările endocrine* apar în SN datorită pierderii prin urină a unor transportori de hormoni T_4 şi tiroxin-binding-globulin (TBG) care pot determina hipotiroidie.

Alterarea metabolismului lipidic

❶ *Hiperlipidemie cu hipercolesterolemie*, determinată de:

- creşterea sintezei hepatice de apoproteine, care se vor uni cu lipidele pentru a forma lipoproteine,
- creşterea sintezei hepatice de colesterol,
- pierderea prin urină a unor enzime care sunt importante pentru catabolismul lipoproteinelor, cum este lipoproteinlipaza,
- scade transformarea VLDL în LDL,
- scade catabolismul renal al lipoproteinelor.

❷ *Lipidurie cu hipercolesterolurie*.

Excesul de colesterol se elimină prin urină sub formă de cristale birefringente de colesterol.

SEMNE CLINICE

- edeme cu caracter renal: moi, localizate în regiunile cu ţesut lax (faciale şi la nivelul pleoapelor)
- acumulare de apă la nivelul seroaselor: hidrotorax, ascită
- anasarcă
- hipotensiune, sincopă.

SEMNE PARACLINICE

În urină se constată:

Scanned with OKEN Scanner

- proteinurie selectivă sau neselectivă
- lipidurie, cristale de colesterol în urină
- Na^+ urinar este scăzut, K^+ urinar este crescut (hiperaldosteronism secundar)
- hematurie, în SN impur

În sânge apare:

- hipoproteinemie cu hipoalbuminemie; când apar edemele, albuminele sunt de obicei sub 2 g/dl
- fibrinogen crescut
- complement seric scăzut, mai ales când leziunea glomerulară este imună
- în SN impur este retenție azotată: ureea şi creatinina serică sunt crescute
- creşterea $alfa_2$ şi beta-globulinelor, la electroforeza proteinelor serice.

COMPLICAȚII ŞI EVOLUȚIE

❶ Deficit nutrițional, determinat de pierderea de proteine produce tulburări de creştere la copii,

❷ Hipotiroidism determinat de pierderea prin urină de tiroxin-binding-globulin, proteină transportoare a hormonilor tiroidieni,

❸ Rahitism şi osteomalacie: sunt determinate de demineralizarea oaselor, datorată pierderii prin urină a transportorului pentru vitamina D, numit colecalciferol-binding-globulin.

❹ Anemie feriprivă, determinată de pierderea prin urină de transferină.

❺ Stare de hipercoagulare cu tromboze ale venelor profunde. Aceasta este determinată de:

- ➤ pierdere prin urină de antitrombină III,
- ➤ hiperfibrinogenemie,
- ➤ creşterea vâscozității sângelui dată de hiperlipemie şi
- ➤ hiperfibrinogenemie.

❻ Sensibilitate crescută la infecții, dată de:

- ➤ deficientă de imunglobuline,
- ➤ pierdere de complement,
- ➤ consum de complement.

❼ Scăderea albuminelor modifică transportul prin sânge a unor medicamente. În condiții normale, albuminele sunt un adevărat sistem transportor pentru multe substanțe. Scăderea albuminelor creşte toxicitatea produsă de aceste substanțe.

Scanned with OKEN Scanner

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Definiție. Insuficiența renală acută (IRA) este pierderea relativ brutală a funcției renale (de la o zi la săptămâni), care apare pe un rinichi relativ sănătos şi are potențial de completă reversibilitate.

IRA are următoarele consecințe :

❶ incapacitatea rinichiului de a participa la reglarea echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic al organismului, fenomen care duce la tulburări hidroelectrolitice, tulburări ale diurezei şi acidoză metabolică;

❷ pierderea capacității rinichiului de a elimina unii produşi de degradare ai metabolismului proteic, fenomen care duce la acumularea unor toxine în organism.

CLASIFICARE

În mod ***clasic***, IRA se clasifică în 3 forme:

- ➤ IRA de origine *prerenală*
- ➤ IRA de origine *renală*
- ➤ IRA de origine *postrenală*

În 1996, Brady şi Brenner propun următoarea clasificare a IRA ***după mecanismul generator*** (care se suprapune peste formele clasice):

❶ Azotemie prerenală

❷ Azotemie renală intrinsecă:

- prin mecanism ischemic (80-90%) şi toxic (12-15%): *necroză tubulară acută (NTA,*
- prin afectarea vaselor mari: *IRA prin afectarea vaselor mari,*
- prin afectarea vaselor mici şi a glomerulilor: *IRA prin vasculite sau glomerulonefrite,*
- prin afectare tubulointerstițială: *IRA prin nefrită acută tubulointerstițială.*

❸ Azotemie postrenală.

ETIOLOGIA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

Etiologia azotemiei prerenale

Hipoperfuzia renală prin:

- scăderea volumului circulant:
  - pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree, fistule, ileus),

Scanned with OKEN Scanner

- hemoragii masive,
- pierderi renale (cetoacidoză, abuz de diuretice, insuficienţă cortico-suprarenală),
- pierderi cutanate (accentuarea perspiraţiei, arsuri),
- acumulare în spaţii preformate (ocluzii intestinale, dilataţii acute de stomac).

- modificarea raportului între rezistenţele vasculare renale şi sistemice:
  - vasoconstricţie renală (tratament cu noradrenalină, amfotericină B)
  - vasodilataţie sistemică (şoc anafilactic, septicemii, tratament hipotensor, anestezice)
  - creşterea vâscozităţii sanguine (mielom, policitemii, macroglobulinemii)
  - interferarea mecanismelor de autoreglare renală în contextul unei hipoperfuzii preexistente.
- prin tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie în insuficienţa cardiacă, stenoza de arteră renală.

- insuficienţa hepatică secundară cirozei hepatice, obstrucţiilor biliare, neoplasmelor hepatice sau rezecţiilor de ficat (sindrom hepatorenal).

Scăderea debitului cardiac:

- ischemie/infarct miocardic
- valvulopatii
- tamponada pericardică
- embolie pulmonară.

Creşterea concentraţiei ureei sanguine prin creşterea producţiei de uree (în absenţa scăderii filtratului glomerular)
- aport proteic alimentar mult crescut,
- hipercatabolism proteic în: stări febrile prelungite, boli consumptive, intervenţii chirurgicale, tratament cu steroizi, tetracicline.

Etiologia azotemiei postrenale

Se produce prin obstrucţia căilor excretoare:
➢ *obstacole intraluminale: calculi renali, inflamaţii, tumori, cheaguri de sânge,*
➢ *compresiune externă prin fibroză retroperitoneală, hipertrofia prostatei.*

Etiologia azotemiei renale intrinseci

Necroza tubulară acută (NTA) se defineşte ca o alterare brutală a filtrării glomerulare prin:

Scanned with OKEN Scanner

➤ *Hipoperfuzie renală.* Etiologia NTA *de origine ischemică* este comună ca etiologie cu azotemia prerenală.
➤ *Mecanism toxic.* Etiologia NTA *de origine toxică* presupune intervenţia toxicelor exogene şi endogene.
➤ *Mecanism mixt.*

Toxicele exogene pot fi extrem de variate:

➤ medicamente: antibiotice (aminoglicozide), analgezice şi antiinflamatorii nesteroidiene (fenilbutazona), anestezice, chimioterapice şi imunosupresoare (Ciclosporina, Cisplatina), substanţe de contrast iodate,
➤ solvenţi organici: toluen, benzen, etilenglicol, alcool metilic,
➤ otrăvuri naturale: venin de şarpe, ciuperci otrăvitoare,
➤ metale grele: Pb, Hg,
➤ toxine bacteriene.

Toxicele endogene pot fi:

➤ pigmenţi: Hg, metHg, mioglobină,
➤ cristaloizi intrarenali: acid uric, Ca, oxalaţi
➤ substanţe care apar în cursul neoplaziilor.

Nefropatii bilaterale cu evoluţie acută:

➤ prin afectarea vaselor mari:
- trombembolismul
- nefroangioscleroza malignă
- anevrism disecant al aortei abdominale

➤ prin afectarea vaselor mici şi a glomerulilor:
- glomerulonefrite (GN) sau
- vasculite asociate cu Ac antimembrană bazală glomerulară, asociate cu Ac anticitoplasmă a neutrofilelor, asociate maladiilor mediate prin intermediul complexelor imune:GN poststreptococică),
- sindroame de hipervâscozitate a sângelui: policitemia vera, mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenström,
- sindromul hemolitic-uremic.

➤ prin afectare tubulointerstiţială:
- infecţioasă (PNA) prin: invazie *directă*: stafilococ, germeni gram (-), brucella, fungi, virusuri sau efect *indirect*: streptococ, pneumococ, bacil difteric, bacil tific,
- toxică, imunologică.

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENIA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

Patogenia azotemiei prerenale

Azotemia de cauză prerenală are următoarele două mecanisme patogenice:

❶ *Mecanism hemodinamic*

Scăderea volumului circulant s-au a debitului cardiac va activa mecanisme compensatorii atât sistemice cât şi renale. Pe plan renal, adaptarea la hipoperfuzia uşoară se manifestă prin vasodilatația arteriolei aferente (prin autoreglare renală) şi creşterea sintezei intrarenale de vasodilatatoare (prostaciclină, prostaglandinele E_2, kalicreină şi kinine, NO).

Ulterior, excesul de angiotensină II duce la vasoconstricția arteriolei eferente, astfel încât inițial filtrarea glomerulară este menținută în limite normale.

Dacă tensiunea arterială maximă scade sub 80 mmHg aceste mecanisme sunt depăşite şi presiunea eficace de ultrafiltrare (PEF) se prăbuşeşte (Fig.73).

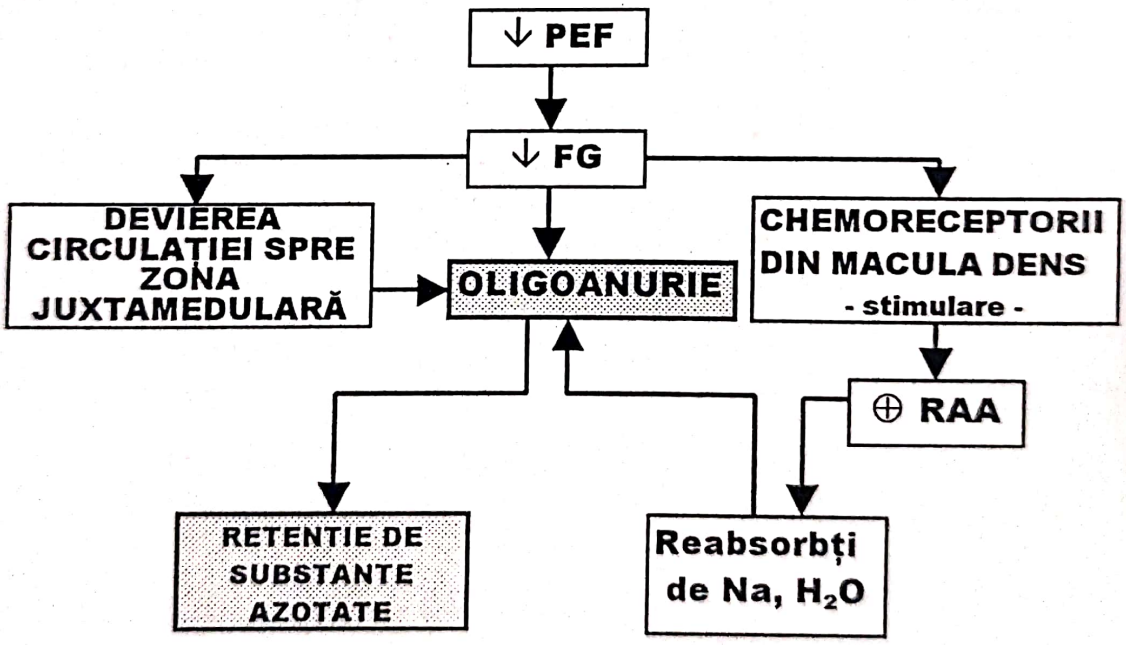


Fig.73: Mecanismul hemodinamic de producere a IRA (După Zosin, 1987)

❷ *Mecanismul tensiunii interstițiale renale*

Ischemia peritubulară prelungită are drept consecință leziuni structurale în special ale tubilor proximali, cu o creştere a permeabilității şi chiar rupturi ale membranei bazale tubulare. În aceste condiții, se

Scanned with OKEN Scanner

produce trecerea de lichid şi proteine peritubular, creşte presiunea interstiţială renală, apare edem, reacţie inflamatorie (determinată de urina trecută în ţesuturi), cu formare de ţesut de granulaţie.

Astfel, tubii şi vasele peritubulare vor fi comprimate ducând la reducerea şi mai mare a filtratului glomerular care accentuează oligoanuria (Fig.74).

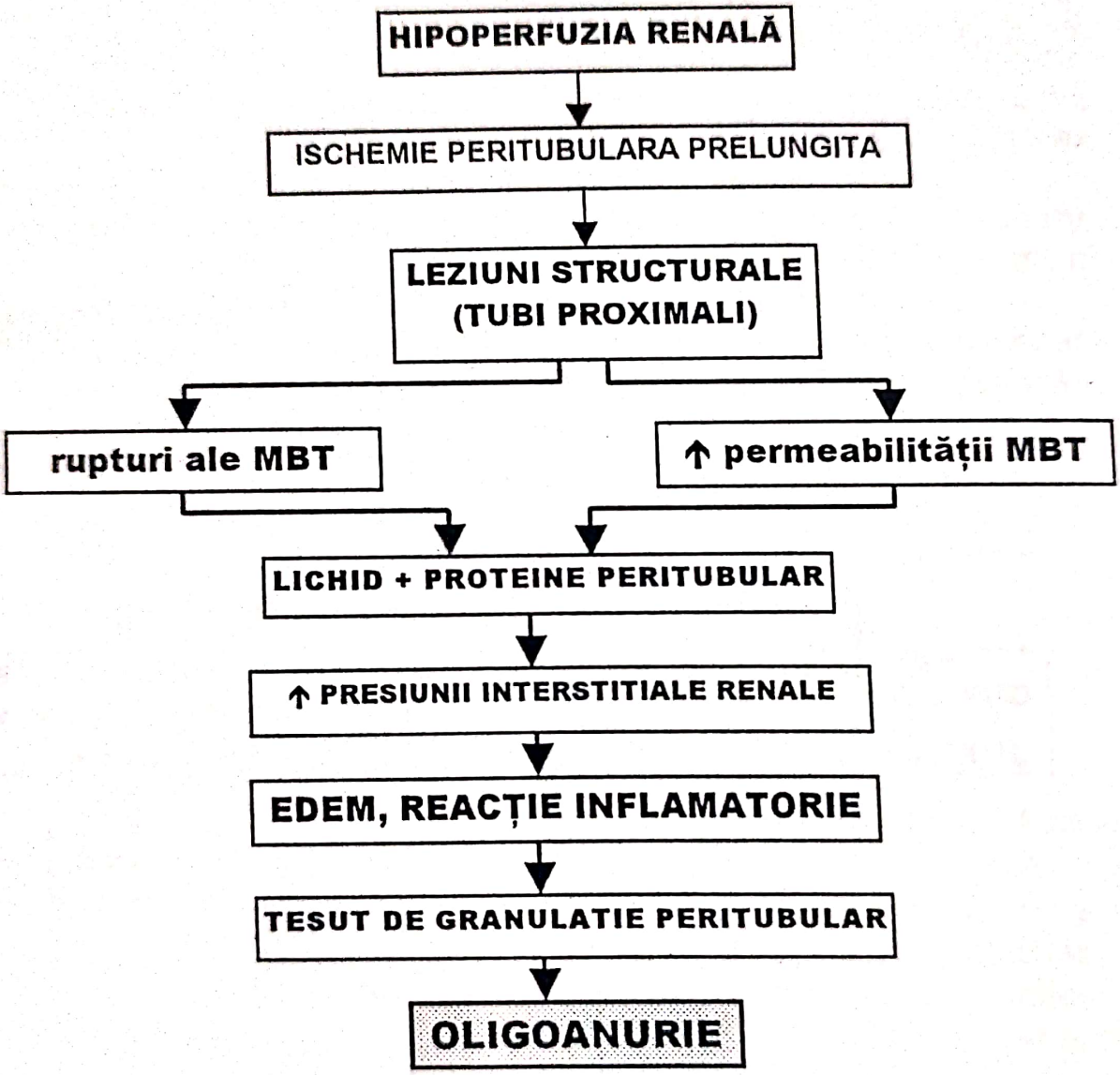


Fig.74: Mecanismul de producere al IRA prin creşterea presiunii interstiţiale (După Zosin, 1987)

Patogenia azotemiei renale

IRA prin afectarea renală intrinsecă se explică prin 3 teorii patogenice: teoria vasculară, teoria tubulară, teoria mixtă.

Scanned with OKEN Scanner

❶ *Teoria vasculară* explică IRA prin scăderea volemiei care determină scăderea perfuziei renale cu scăderea sau suspendarea filtrării glomerulare.

Ischemia corticală contribuie la eliberarea de substanțe presoare (catecolamine, renină, angiotensină) agravând ischemia renală (Fig.75).

Acest mecanism este implicat în stările de şoc şi nefropatiile glomerulare.

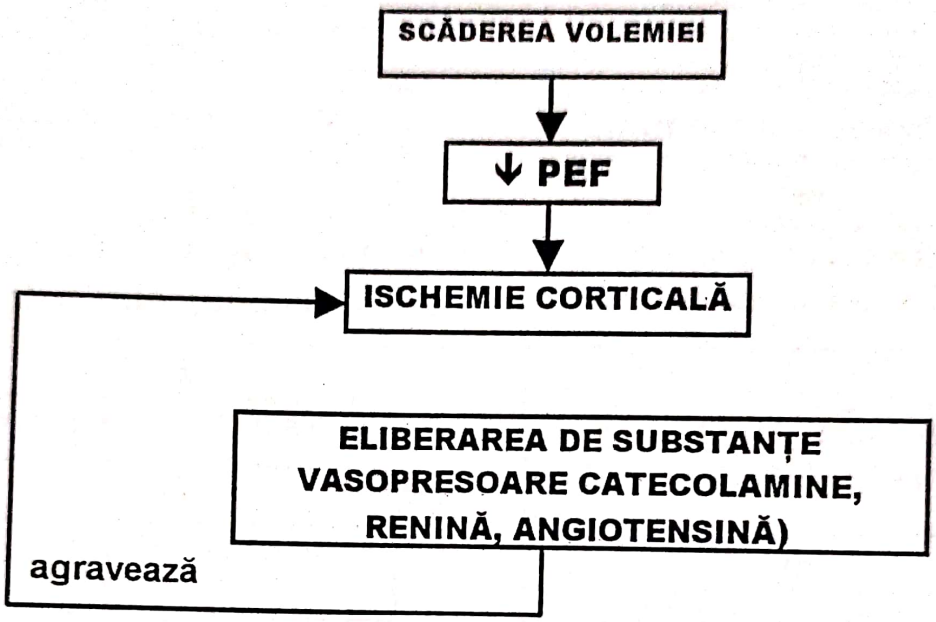


Fig.75: Teoria vasculară ce explică IRA din afecțiunile renale acute (După Zosin, 1987)

❷ *Teoria tubulară.* Tubulonefritele apar sub influența unor substanțe nefrotoxice exogene ($HgCl_2$) sau endogene (Hb, metHg, mioglobină, hematină, rezultate în urma traumatismelor grave, strivirilor, transfuziilor incompatibile).

Nefrotoxicele exogene sunt filtrate prin glomeruli pe care nu-i lezează deorece sunt diluate într-o cantitate mare de urină primară şi apoi prin reabsorbția apei la nivelul tubilor contorți proximali, se concentrează mult şi determină leziuni necrotice însoțite de lezarea membranei bazale tubulare.

Nefrotoxicele endogene sunt filtrate glomerular şi sunt reabsorbite prin tubii contorți distali unde determină leziuni necrotice.

Acest mecanism explică necrozele tubulare acute toxice, pielonefritele acute şi nefropatiile din hemopatiile maligne.

❸ *Teoria mixtă* urmăreşte efectele ischemiei tisulare atât asupra celulelor endoteliale cât şi asupra epiteliului tubular (Fig.76)

Scanned with OKEN Scanner

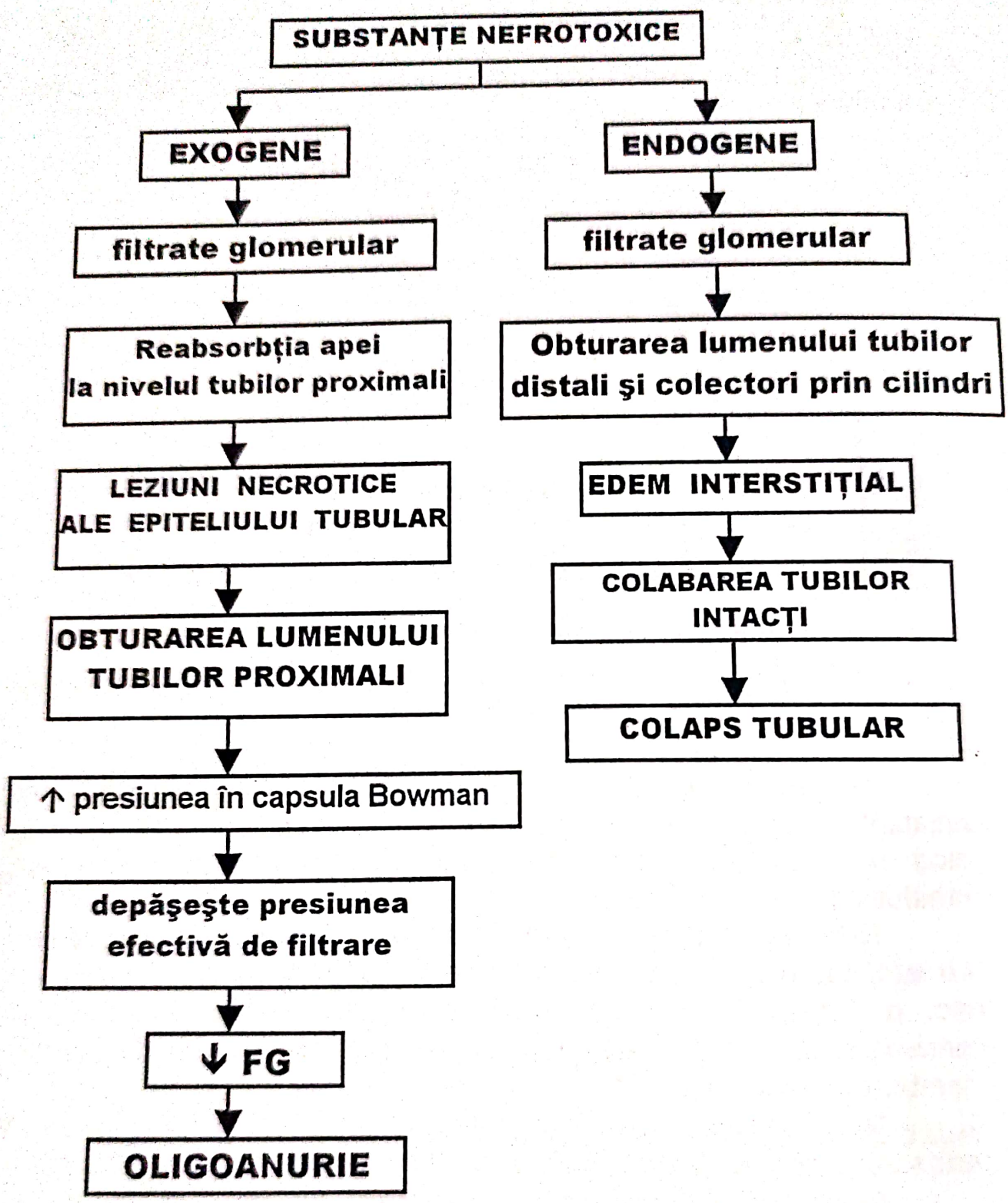


Fig.76: Patogenia IRA prin substanțe nefrotoxice (După Zosin, 1987)

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia azotemiei postrenale

Orice obstacol urinar intrinsec sau extrinsec produce oligoanurie, la început prin reducerea excreției și, ulterior, prin alterarea parenchimului renal determinată de creșterea presiunii intrarenale.

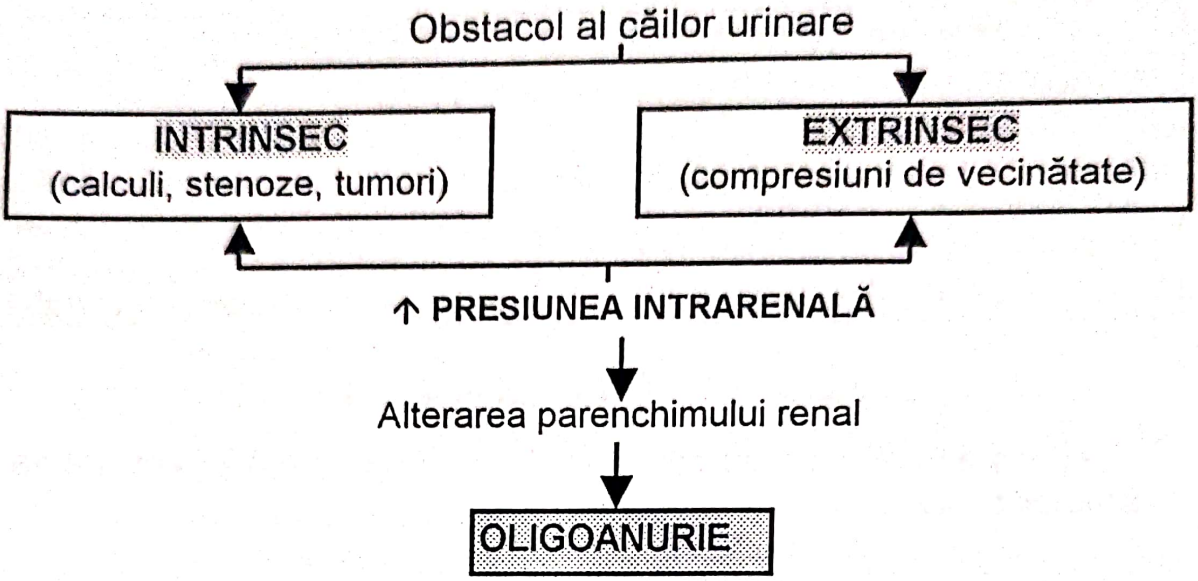


Fig.77: Patogenia IRA postrenale (După Zosin, 1987)

Mecanismul nervos în patogenia IRA

Mecanismul nervos presupune:

❶ *Excitațiile reflexe* (calculi ureterali, pielonefrită unilaterală, ligatura unui ureter, distensie vezicală, extracții dentare) produc angiospasm la nivelul glomerulilor corticali cu scurtcircuitarea sângelui spre glomerulii juxtamedulari și instalarea oligoanuriei;

❷ *Spasm funcțional al ureterului*

❸ *Asocierea reflexului motor cu cel vasomotor*

❹ *Anurie de origine centrală* (psihopați, isterici)

EVOLUȚIA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

În evoluția IRA se disting 4 faze:

1. Faza de debut (preanurică)
2. Faza oligoanurică
3. Faza poliurică
4. Faza de recuperare

1. Faza preanurică (Tabel VIII). În primele ore de evoluție, alterarea funcțională renală este mascată de manifestările clinice ale afecțiunii

Scanned with OKEN Scanner

cauzale. Într-un prim timp apare IRA funcţională, iar după 24-48 ore se instalează IRA organică.

***Tabel VIII** : Elementele ce diferenţiază IRA funcţională de IRA organică.*

IRA funcţională	IRA organică
✶ Diureză < 500 ml/24 h	✶ diureză < 500 ml/24 h
✶ densitate urinară > 1024	✶densitate urinară = 1010÷1012
✶osmolaritate urinară > 400 mOsm	✶↑ natriuria > 40 ÷ 80 mEq/l
✶↓ natriuria < 20 mEq/l	✶ sediment bogat în elemente (cilindri celulari şi acelulari)
✶ sediment sărac în elemente (cilindri hialini, granuloşi)	✶↑ ureea şi creatinina variabil

2. *Faza oligoanurică*

Această fază are o durată variabilă cuprinsă între 3-27 zile. Ea se caracterizează prin:

- ➤ oligurie sau anurie
- ➤ densitate urinară < 1015
- ➤ osmolaritate urinară <300 mOsm
- ➤ Na urinar > 30 mEq/l
- ➤ sediment urinar: hematii, leucocite, floră microbiană.

❶ *Retenţie de substanţe azotate* prin: scăderea filtratului glomerular, hipercatabolism proteic şi distrucţii tisulare. Creşterea acidului uric nu este paralelă cu evoluţia IRA.

***Tabel IX**: retenţia azotată în IRA*

Forme necomplicate	Forme hipercatabolice
ureea creşte cu 10÷20 mg%/zi creatinina creşte cu 0,5÷1 mg%/zi	ureea creşte cu 20÷100 mg%/zi creatinina creşte cu 2 mg%/zi

❷ *Retenţia hidro-salină* realizează hiperhidratarea extracelulară din IRA ce se explică prin:

- ➤ creşterea producţiei endogene 400 ml (300 ml din catabolismul proteinelor şi lipidelor, 100 ml din ţesuturi),
- ➤ creşterea aportului exogen de lichide din perfuzii, alimentaţie,
- ➤ hipersecreţie de hormoni suprarenalieni,
- ➤ hipersecreţie de ADH.

Scanned with OKEN Scanner

Presiunea osmotică scăzută extracelular şi crescută intracelular prin influx de Na determină transportul apei intracelular şi, în consecinţă hiperhidratare intracelulară.

Na^+ plasmatic scade prin:

- hemodiluţie
- transmineralizare
- pierderi extrarenale
- regim desodat

Consecinţa scăderii Na plasmatic este scăderea presiunii hidrostatice cu hipovolemie şi instalarea hipotensiunii arteriale care este responsabilă de reducerea irigaţiei renale. Ca urmare este stimulat sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cu o creştere a reabsorbţiei de Na ceea ce menţine diureza scăzută.

K^+ plasmatic creşte prin:

- transmineralizare
- neutilizare în sintezele proteice şi glicogenice
- creşterea aportului exogen (medicamente, alimentaţie, perfuzie),
- scăderea eliminării renale de K^+

Consecinţa creşterii K plasmatic peste 7 mEq/l este apariţia extrasistolelor ventriculare, a tahicardiei paroxistice ventriculare şi la valori de peste 10 mEq/l, apariţia fibrilaţiei ventriculare şi a stopului cardiac.

Ca^{++} plasmatic scade prin:

- hemodiluţie
- transmineralizare
- hipoalbuminemie
- deficit de 1,25 $(OH)_2D_3$ ce determină scăderea absorbţiei intestinale,
- creşterea rezistenţei scheletului la acţiunea PTH secretat în exces.

Ca plasmatic scăzut potenţează acţiunea hiperkaliemiei asupra cordului. Consecinţa scăderii Ca plasmatic nu este instalarea semnelor de tetanie manifestă, deoarece acidoza metabolică menţine ionizarea Ca^{++} la un nivel ridicat. Administrarea de alcaline scade nivelul Ca^{++} şi, ca urmare, apare hiperexcitabilitatea neuromusculară.

Mg++ plasmatic creşte până la 4 mEq/l. Această creştere, împreună cu scăderea Ca plasmatic şi creşterea K plasmatic, este responsabilă de apariţia manifestărilor nervoase din IRA.

Cl^- plasmatic scade prin:

- hemodiluţie
- transmineralizare

Scanned with OKEN Scanner

- pierderi digestive (diaree, vărsături)
- pierderi cutanate (transpirații profuze)
- regim hiposodat

Fosfații și sulfații cresc prin:

- oligoanurie
- citoliză crescută
- catabolim proteic exagerat

❸ *Acidoza metabolică* apare prin:

- producție endogenă de radicali acizi (50÷100 mEq/l)
- hipercatabolism proteic
- arderi incomplete ale glucidelor și lipidelor
- incapacitatea rinichiului de a reține bazele fixe
- tulburări de amoniogeneză renală

❹ *Manifestările clinice ale fazei oligoanurice*

➤ ***Tulburările cardiovasculare*** au următoarele cauze: tulburări hidroelectrolitice și acidobazice, toxicitate directă (în vasculite), hiperkaliemie, anemie, toxine uremice.

Principalele modificări cardiovasculare sunt:

- tulburări de ritm prin hiperpotasemie, toxicitate digitalică
- HTA prin hiperhidratare
- insuficiență cardiacă congestivă globală prin hiperhidratare, HTA, acidoză metabolică
- pericardită uremică
- rar: IMA, embolie pulmonară

➤ ***Tulburări gastro-intestinale:***

- sindrom uremic: anorexie, grețuri, vărsături, dureri abdominale, ileus paralitic, pseudoabdomen acut
- hemoragie digestivă superioară prin eroziuni gastrointestinale.

➤ ***Tulburări hematologice:***

- anemie prin: scăderea eritropoezei, hemoliză (secundar retenției azotate, infecțiilor), hemoragii, hemodiluție secundară forțării diurezei
- leucocitoză - chiar în lipsa infecțiilor
- trombopatie, trombocitopenie,
- scăderea sintezei factorilor de coagulare.

Scanned with OKEN Scanner

➤ ***Deficienţe în vindecarea plăgilor:***
- Cauze: inhibiţia proliferării fibroblastelor, inhibiţia formării ţesutului de granulaţie,
- Modificări clinice: dehiscenţa rănilor, fistule postoperatorii, întârziere în consolidarea fracturilor.

➤ ***Frecvenţă crescută a infecţiilor:***
- prin imunodepresie celulară,
- localizate la nivelul aparatului respirator (traheită, bronşită), aparatului urinar (infecţii urinare înalte şi joase),peritoneului

➤ ***Tulburări neurologice şi psihiatrice:***
- Cauze: ↑ Mg plasmatic + ↓ Ca plasmatic + ↑ K plasmatic
- Clinic: confuzie, stupor, letargie, comă, agitaţie, hiperreflectivitate, tremurături, tulburări de comportament (anxietate, paranoia).

3. *Faza poliurică*

Apare după 2 săptămâni de la debutul bolii. Diureza se dublează în fiecare zi (atinge 1 000 ml în a 3-a zi de la reluare).

Clasificare (după Zosin):
- faza precoce, cu durata de 4-7 zile şi cu retenţie azotată, dar în care filtratul glomerular nu creşte;
- faza tardivă, cu durata de 10-15 zile, în care volumul urinar este peste 2 000 ml/24 h şi retenţia azotată se reduce treptat; capacitatea de concentrare a rinichilor este scăzută şi se instalează hipostenuria.

4. *Faza de recuperare*

Are durata de 3-12 luni. Ea poate fi:
- totală (completă), dacă faza oligoanurică are o durată mai mică de 10 zile,
- parţială (incompletă), dacă faza oligoanurică are o durată mai mare de 16 zile.

Faza de recuperare poate evolua spre insuficienţă renală cronică dacă oliguria persistă mai mult de 4 luni datorită necrozei corticale bilaterale sau a fibrozei interstiţiale cu atrofii tubulare secundare.

Scanned with OKEN Scanner

INSUFICIENTA RENALA CRONICA.

Definiție. Insuficiența renală cronică (IRC) este pierderea *progresivă* şi *ireversibilă* a numărului de nefroni funcționali, care apare pe un rinichi anterior lezat.

ETIOLOGIA INSUFICINȚEI RENALE CRONICE

A. *Afecțiuni dobândite:*

❶ *Nefropatii glomerulare*:
- glomerulonefrite acute difuze sau în focar
- nefropatia lupică (LES)
- nefropatia purpurică
- amiloidoza renală

❷ *Nefropatii tubulare şi interstițiale:*
- infecțioase: pielonefrita acută şi cronică
- toxice: prin analgezice, antibiotice
- metabolice: diabet zaharat, guta, hipercalcemii
- imunologice

❸ *Nefropatii vasculare:*
- nefroangiopatii: primitive (HTA primară), secundare (HTA renovasculară),
- malformații vasculare,
- stenoza bilaterală a arterei renale,
- insuficiența cardiacă decompensată.

❹ *Distrugeri ale parenchimului renal:*
- TBC renal,
- tumori renale,
- hidronefroze, sifilis etc.

❺ *Alte afecțiuni:*
- IRA cronicizată,
- nefropatia prin iradiere,
- obstrucția bilaterală a căilor urinare,
- sindromul Goodpasture,
- mielomul multiplu.

B. *Afecțiuni ereditare:*

❶ Anomalii ale rinichilor (rinichi polichistic),
❷ Anomalii ale căilor urinare (ureter dublu),
❸ Sindromul nefrotic familial.

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENIA INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE

În patogenia IRC se discută două teorii: *teoria nefronilor patogeni* şi *teoria nefronilor intacți*.

Teoria nefronilor patologici

Teoria nefronilor patologici (teoria anarhiei nefronilor) presupune existența unei heterogenități structurale care va determina o heterogenitate funcțională. Astfel, există mai multe tipuri de nefroni:

- nefroni cu glomeruli normali şi tubi lezați,
- nefroni cu glomeruli lezați şi tubi normali,
- nefroni cu modificări proliferative interstițiale,
- nefroni hipertrofiați şi
- nefroni atrofiați.

Urina finală este rezultatul activității tuturor acestor nefroni, fiecare intervenind cu o pondere diferită în desfăşurarea funcțiilor renale.

Teoria nefronilor intacți

Această teorie presupune existența a două populații de nefroni:

- nefroni lezați total (nefuncționali) şi
- nefroni intacți (suprasolicitați).

Aceştia din urmă produc creşterea filtrării glomerulare cu adaptare tubulară determinând în mod compensator o hipertrofie glomerulotubulară. Suprasolicitarea exagerată a nefronilor restanți determină o funcție renală deficitară cu reducerea filtrării glomerulare şi tulburarea capacității de reabsorbție şi secreție tubulară, adică cu instalarea *oligoanuriei*.

CLASIFICARE

După Brenner (clasificarea anglo-saxonă), IRC are 3 forme:

- uşoară, dacă clearance-ul creatininei este 80-50 ml/min,
- medie, dacă clearance-ul creatininei este 50-10 ml/min,
- severă, dacă clearance-ul creatininei este sub 10 ml/min.

După clasificarea şcolii germane, preluată şi în țara noastră (Ursea, Zosin), IRC are 4 stadii:

❶ *Stadiul compensat* (de compensare deplină):

- numărul de nefroni funcționali este 75-50 %;
- sunt prezente semnele bolii cauzale;
- nu există retenție azotată şi clearance-urile sunt normale,

Scanned with OKEN Scanner

- proba de diluție și concentrare este normală.

❷ *Stadiul de retenție azotată compensată*:
- numărul de nefroni funcționali este 50-25%,
- apare simptomatologia proprie IRC,
- există retenție azotată fixă și redusă,
- creatinina serică este 1,5-5 mg/100 ml,
- homeostazia este menținută prin hipertrofia anatomo-funcțională a nefronilor restanți și poliurie compensatorie (de necesitate), peste 2 000 ml/24 ore cu hipostenurie (densitate sub 1016 mg/cm^3).

❸ *Stadiul decompensat* (stadiul preuremic):
- numărul de nefroni funcționali este 25-10 %,
- încep să apară semnele clinice ale uremiei (vezi IRA),
- creatinina serică este 5-10 mg/100 ml,
- ureea sangvină ≈ 100 mg/100 ml,
- mecanismele compensatorii sunt depășite; diureza pare normală (pseudonormalurie), dar cu izostenurie (densitate 1010-1011 mg/cm^3) din cauza scăderii numărului de nefroni funcționali sub 35%.

❹ *Stadiul uremic* (stadiul terminal) se caracterizează prin:
- numărul de nefroni funcționali este sub 10%,
- semnele clinice ale uremiei sunt prezente,
- creatinina serică este peste 10 mg/100 ml,
- ureea sangvină este 300-500 mg/100 ml,
- apare oligurie sau oligoanurie,
- scade clearence-ul creatininei, al ureei și al acidului paraaminohipuric,
- se instalează anemia (numărul de eritrocite sub 2.500.000/mm^3). Este necesară administrarea cronică de eritropoietină.

Supraviețuirea este posibilă doar prin mijloace de epurare renală sau transplant renal.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA MARILOR SINDROAME ALE I.R.C.

Presupune prezența unor manifestări clinice şi de laborator grupate în mai multe sindroame, după cum urmează:

SINDROMUL URINAR

Un rinichi sănătos reuşeşte să emită o urină concentrată sau diluată, după nevoie, osmolaritatea urinară variind între 50 – 1250 mOsm/l, iar densitatea între 1005 – 1035. În cursul insuficienței renale scade în primul rând capacitatea de concentrație, apoi cea de diluție, limitele extreme de osmolaritate apropiindu-se din ce în ce mai mult; în final dispare orice posibilitate de variație, densitatea urinară menținându-se la 1010, situații în care vorbim de izostenurie.

Sindromul urinar al insuficienței renale se exprimă prin modificări cantitative şi calitative.

❶ Modificările cantitative

➤ Poliuria caracterizează stările în care volumul urinar depăşeşte 2000 cc/24 ore şi poate fi fiziologică (ingestii mari de lichide, emoții, frig, unele alimente etc) sau patologică.

În nefropatii poliuria se instalează ca un mecanism compensator pentru îndepărtarea reziduurilor din organism. Poliurii însemnate se întâlnesc în faza de reluare a diurezei din I.R.A., în diabetul insipid renal (datorită faptului că celulele renale nu mai răspund la acțiunea ADH) şi în diverse nefropatii cronice, consecință a faptului că glomerulii nefronilor intacți se hipertrofiază compensator, iar creşterea filtratului glomerular depăşeşte capacitatea de reabsorbție a tubilor.

Diureza osmotică reprezintă un mecanism cu ajutorul căreia se realizează majorarea fluxului plasmatic renal prin prezența unui exces de substanțe – solvenți la nivelul tubilor (uree, bicarbonat de sodiu, administrare de manitol) şi care antrenează o cantitate crescută de apă.

Tulburarea echilibrului glomerulo-tubular şi suferințele predominante de la nivelul tubilor explică diminuarea capacității de concentrare a rinichiului din I.R.C. alături de alte mecanisme: lipsa de ADH, defecte ale pompei de sodiu, edem interstițial, perturbări ale hemodinamicii renale, ale cAMP etc.

➤ Pseudo-normaluria. În faza compensată a insuficienței renale cronica pare o poliurie cu caracter compensator care evoluează, de obicei după ani de zile, spre oliguria terminală. În cursul trecerii de la poliurie la oligourie, cantitatea de urină emisă scade treptat şi atinge la un moment dat valorile zonei normale: este ceea ce se numeşte

Scanned with OKEN Scanner

pseudonormaluria; în acest stadiu funcţile renale sunt reduse şi, de obicei, apare o retenţie azotată.

➤ *Oliguria* (sub 500 ml urină/24 ore) şi oligo-anuria, asociate de obicei de o concentraţie insuficientă a substanţelor azotate, se întâlnesc în insuficienţa renală acută (în faza timpurie), în faza terminală (uremie) a insuficienţei renale cronice , după poliuriile prelungite, în episoade acute de insuficienţă renală din cursul unor nefropatii cronice se reduc în mod brutal diureza (de exemplu apariţia unei insuficienţe cardiace congestive cu oligurie în cursul unei nefropatii cronice hipertensive).

❷ Modificările calitative ale urinii se traduc prin schimbarea proprietăţilor fizice (culoare, miros, transparenţă, densitate) şi prin prezenţa unor elemente patologice la nivelul său.

➤ Proteinuria – prezenţa de proteine în urină se întâlneşte într-o serie de nefropatii şi este un indicator al unor suferinţe renale, în special glomerulare. Dacă în mod normal urina conţine cantităţi infime de proteine (nedozabile cu metode uzuale), într-o serie de boli renale pot apărea valori impresionante (peste 5 – 10 g/l) ca în I.R.C. din nefroza lipoidică, unele glomerulonefrite, nefrita diabetică etc (Tabel X).

Deşi ca mecanism fiziopatologic proteinuria nu este integral explicată, se consideră că are la bază creşterea permeabilităţii capilarelor glomerulare prin leziuni de tip inflamator sau imunologic, reducerea capacităţii tubulare de reabsorbţie a proteinelor filtrate sau existenţa unor proteine plasmatice anormale care sunt filtrate glomerular dar nu pot fi reabsorbite tubular. Proteinuria, un preţios indicator al nefropatiilor, poate fi întâlnită şi în condiţii fiziologice (efort, ortostatism) sau alte condiţii patologice (insuficienţă cardiacă, boli metabolice etc).

➤ Hematuria – eliminarea unor urini sanguinolente – poate fi microscopică sau macroscopică, în ambele cazuri originea sa având etiologii diferite.

Atât proteinuria cât şi hematuria, deşi au etiologii şi mecanisme variate de producere, însoţesc mai ales nefropatiile glomerulare.

➤ Cilindruria este un indicator extrem de util în depistarea afecţiunilor renale. Cilindrii sunt rezultatul unui proces de degenerare a epiteliilor tubulare şi au diferite aspecte: granuloşi, ceroşi, grăsoşi, sau ca cilindri celulari (leucocitari, eritrocitari, epiteliali), după forma lor putând fi conturate anumite entităţi clinice renale.

➤ Leucocituria constituie un indicator al infecţiei la nivelul rinichiului sau al căilor urinare. În mod obişnuit în urină se găsesc 1 –3 leucocite pe câmpul microscopic sau 100 – 2000 leucocite pe /ml/minut. Prezenţa lor în număr mai mare – uneori o adevărată piurie – se

Scanned with OKEN Scanner

întâlneşte în infecţiile urinare acute, TBC urinar şi o serie de procese degenerative ale aparatului urinar.

Tabel X: Clasificarea fiziopatologică a proteinuriilor

Origine	Mecanism	Etiologie
Prerenală	Greutate moleculară mică a proteinelor	Mielomul multiplu, leucemiile, procese tumorale, hemoglobinurie, mioglobinurie, protamine, histamine
Renală Glomerulară	Creşterea permeabilităţii membranei glomerulare prin mecanisme autoimune sau/şi infecţioase	Glomerulonefrită acută, glomerlonefrită cronică, glomerulonefrozele (lipoidică, amiloidă), glomeruloscleroză diabetică, periarterită nodoasă, seroterapie (boala serului), vaccinări, medicamente.
	Hipoxie renală	Proteinurie de efort, vasoconstricţia capilarelor glomerulare.
	Stază sanguină renală	Proteinuria ortostatică, tromboza sau compresiunea pe venele renale şi vena cavă inferioară, insuficienţa cardiacă dreaptă sau globală, sarcina.
Tubulară	Reabsorbţia redusă prin tubulopatii toxice şi microbiene	Intoxicaţii cu substanţe nefrotoxice minerale, organice, bacteriene (exogene şi endogene).
	Deficienţe congenitale	Sindromul Toni-Debre-Fanconi, boala Wilson, galactozemia, boala Hartnup
Postrenală	Sângerarea căilor urinare extra renale sau ale org. din vecinătate	Calculoză, TBC, tumori, traumatisme urogenitale.
	Infecţii urinare, secreţii ale glandelor genitale la bărbaţi.	Pielită, cistită, prostatită, uretrită Secreţie spermatică.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMUL DE RETENȚIE AZOTATĂ

❶ Ureea – produs final al catabolismului proteic – se elimină zilnic prin urină în cantitate de 20 – 40 g/l, cantitatea ei fiind dependentă de proteinele alimentare ingerate şi de catabolismul proteic endogen. Eliminarea are loc la nivelul glomerulului prin filtrare şi la nivelul tubilor prin secreție, în măsura în care secreția întrece reabsorbția tubulară de la acelaşi nivel.

La un anumit grad de insuficiență renală, prin scăderea filtratului glomerular şi a secreției tubulare (asociată eventual cu o creştere a reabsorbției) se va micşora cantitatea de uree urinară şi creşte astfel ureea sanguină peste limita superioară a normalului (50 mg %). Rin unele măsuri terapeutice care vizează reducerea aportului de proteine alimentare sau scăderea catabolismului proteic endogen (regim bogat în calorii), se poate obține o reducere a ureei sanguine fără ca funcția renală să se îmbunătățească.

O importanță deosebită pentru organism reprezintă echilibrul între cantitatea de uree oferită spre eliminare (deci aportul proteic exogen + rezultatul catabolismului proteic endogen) şi ureea excretată de rinichi: rinichiul sănătos realizează acest echilibru în condiții perfecte. Într-o fază nu prea avansată a insuficienței renale se menține încă echilibrul între aport şi eliminare, dar numai cu condiția creşterii ureei sanguine peste valorile normale. În acest caz avem de a face cu o insuficiență renală cu retenție compensatorie, ureea sanguină având valori patologice, dar fixe, pentru un aport protidic determinat. Într-o fază mai înaintată, eliminarea ureei este în mod constant inferioară cantității oferite spre eliminare şi ureea sanguină creşte treptat; în acest caz avem de a face cu o insuficiență renală decompensată.

❷ Creatinina este un produs al catabolismului muscular şi nivelul său seric creşte în insuficiența renală peste 1,3 mg %. Retenția sa în organism nu dă naştere la simptome toxice dar prezintă importanță deoarece ajută la evaluarea gradului de insuficiență renală. Aceasta se datoreşte independenței producției de creatinină de aportul alimentar protidic cât şi faptului că permite măsurarea funcției glomerulare. Creatinina, dacă nu este foarte crescută în ser, se elimină exclusiv prin filtrare glomerulară, aşa încât clearance-ul său reprezintă în fapt filtratul glomerular (100 – 120 ml/min).

❸ Acidul uric, substanță de deşeu a catabolismului nucleoprotidic (valori serice normale 3 – 5 mg %), este filtrat prin glomerul, reabsorbit şi secretat de tubi. În insuficiența renală acidul uric este reținut în organism şi uricemia poate creşte peste 10 mg %. De multe ori însă creşterile sunt moderate din cauza unei absorbții tubulare

Scanned with OKEN Scanner

deficitare; foarte rar s-au semnalat în insuficienţa renală cronică semne clinice similare gutei, ca rezultat al retenţiei acidului uric.

❹ Aminoacizii şi polipeptidele cresc în sânge în mod inconstant. O serie de produse toxice rezultate din putrefacţia intestinală, fenoli, acizi guaninici etc., prezintă valori constant crescute în insuficienţa renală şi stau la baza numeroaselor semne clinice întâlnite în faza terminală a acesteia.

TULBURĂRILE HIDROELECTROLITICE ŞI ACIDO-BAZICE

Tulburările hidroelectrolitice se apreciază în mod curent prin dozarea electroliţilor în ser şi în urină. Întrucât electrolitemia reflectă doar concentraţia serică a unui electrolit şi nu retenţia sa în întregul organism, deseori retenţia unui electrolit poate fi asociată cu o concentraţie deficitară în ser şi invers, o hiperelectrolitemie poate fi paralelă cu micşorarea respectivului electrolit în organism.

Cele mai importante tulburări electrolitice întâlnite în insuficienţa renală sunt reprezentate de:

❶ Hiponatremia (normal 142 mEq/%o) se prezintă sub două forme:

➤ hiponatriemie prin depleţie, adică prin pierdere de sodiu; această pierdere poate fi extrarenală (vărsături, diaree) sau de origine renală (prin reabsorbţia deficitară a sodiului în cursul diurezei osmotice); deseori se mai adaugă instituirea unui aport deficitar în sodiu, datorită regimului desodat frecvent administrat la aceşti bolnavi. În hiponatriemia de depleţie concentraţia serică redusă corespunde la un deficit real al organismului în sodiu, motiv pentru care este necesară corectarea acesteia prin sare.

➤ hiponatriemia de diluţie se realizează prin retenţia unei cantităţi mai importante de apă decât de sodiu, situaţie în care, cu toată hiponatriemia, capitalul de sodiu al organismului poate fi normal sau chiar crescut. Această stare se întâlneşte de obicei la bolnavii cu un aport lichidian important, cu diureză deficitară şi cu regim sărac în sodiu.

❷ Hipernatriemia apare extrem de rar în insuficienţa renală; cu toate că în multe nefropatii există o retenţie crescută de sare, faptul că se reţin concomitent cantităţi mari de apă duce la mărirea spaţiului extracelular cu apariţia de edeme, fără ca valoarea relativă a sodiului seric să fie crescută.

Edemul din cursul insuficienţelor renale are la bază tulburarea echilibrului glomerulo – tubular cu creşterea reabsorbţiei hidrice la nivelul tubilor mai puţin afectaţi. Mecanismul este însă mult mai complex şi în producerea edemelor factorul renal intervine pe diferite căi (de exemplu în insuficienţa renală cronică produsă prin leziuni glomerular – inflamatorii – glomerulonefrita difuză acută – edemul are la bază

Scanned with OKEN Scanner

capilarita generalizată însoțită de creşterea permeabilității capilare pentru proteine) etc.

În explicarea edemului renal trebuie luată în considerație şi existența unei hipoproteinemii (în special hipoalbuminemie) ce reduce presiunea coloid – oncotică a plasmei, hipervolemia (prin hemodiluție) ce măreşte presiunea hidrostatică, instalarea unui hiperaldosteronism ce intensifică reabsobția sodată, ca şi alți factori ai dereglării hidroelectrolitice şi hemodinamice (cardiac, vascular, endocrin, alergic etc).

❸ Hipokaliemia (normal 4 – 5 mEq/l) se realizează printr-un aport alimentar insuficient de potasiu, pierderi extrarenale prin vărsături şi diaree, sau prin eliminări urinare crescute.

La nivelul tubilor renali ionii de hidrogen şi potasiu sunt secretați în mod compensator în schimbul ionilor de sodiu care sunt reabsorbiți; în caz de alcaloză, organismul va tinde să rețină ioni de hidrogen şi va creşte eliminarea de ioni de potasiu, ducând astfel la o hipokaliemie.

Cantitatea cea mai mare a potasiului în organism este cuprinsă în celule. Orice proces anabolizant va creşte conținutul celular în potasiu care va fi sustras din spațiul extracelular; în felul acesta tratamentul anabolizant cu glucoză şi insulină, frecvent instituit în insuficiența renală reduce potasiul seric.

❹ Hiperkaliemia apare de obicei în insuficiența renală cu oligurie sau anurie, prin deficit de eliminare urinară a electrolitului. Aceste creşteri ale potasiului seric vor fi mai importante în cazul unui catabolism mărit datorită trecerii potasiului din celule în spațiul extracelular (striviri, zdrobiri). Acidoza creşte de asemenea potasiul seric, pe de o parte prin pătrunderea ionului de hidrogen în celulă (în schimbul ionilor de potasiu care părăsesc celula) şi pe de altă parte, prin retenția ionilor de potasiu la nivelul tubilor normali (în schimbul ionilor de hidrogen eliminați la acest nivel).

❺ Calciul. În cursul insuficiențelor renale se constată o hipocalcemie, care vizează atât calciul total cât şi cel ionizat, asociată de regulă cu hipermagneziemie şi hiperfosfatemie. Hipocalciemia IRC are mecanisme multiple: sinteza defectuoasă de vitamină D, rezistența intestinului subțire a uremicilor față de acțiunea calciferolului, dereglări paratiroidiene şi ale echilibrului acido-bazic etc; consecințele dereglării metabolismului calcic are expresii clinice destul de bine individualizate, care se referă la funcțiile ale acestui ion în organism.

❻ Acidoza. Una dintre principalele funcții ale rinichiului constă în menținerea echilibrului acido-bazic al organismului prin reabsorbția bicarbonaților, secreția de ioni de amoniu şi eliminarea acizilor din urină.

Scanned with OKEN Scanner

În cursul insuficienţelor renale se întâlneşte constant un grad variabil de acidoză realizată prin participarea mai multor factori: reducerea capacităţii funcţionale a rinichiului de a produce amoniac ca urmare a diminuării numărului de nefroni funcţionali ("o risipă" de bicarbonaţi, tubul renal nemaiputând reabsorbi cantitatea de bicarbonat necesară sistemelor tampon); excreţia unei cantităţi insuficiente de sarcini acide (în mod normal din cei 60 mEq ioni de hidrogen rezultaţi în 24 h, jumătate sunt excretaţi în combinaţie cu ionul de amoniu, iar cealaltă jumătate ca aciditate tritabilă) etc.

Acidoza renală modifică în special coloana anionilor, traducându-se prin diminuarea bicarbonaţilor, creşterea sulfaţilor, fosfaţilor şi clorului, ultimul fiind considerat un indicator al gradului atingerii tubulare. În instalarea acidozei tubulare trebuie luată în considerare şi diminuarea filtratului glomerular care permite o reţinere mai mare a sulfaţilor şi fosfaţilor la nivelul plasmei (anioni excretaţi prin filtrare glomerulară). Acidoza renală, caracterizată printr-o mare stabilitate, însoţeşte în general nefropatiile tubulare cronice în care se constată o hipercloremie, scăderea nivelului bicarbonaţilor plasmatici (sub 15 mEq/l) şi a pH-ului plasmatic; pH-ul urinar rămâne fie alcalin, fie uşor acid, urina având o aciditate titrabilă scăzută, un nivel redus al amoniacului, cantităţi însemnate de bicarbonaţi şi o excreţie diminuată a ionilor de hidrogen.

SINDROMUL ANEMIC

Sindromul anemic apare ca un corolar constant al insuficienţei renale şi se datorează atât hemolizei exagerate din sângele periferic, cât şi insuficienţei procesului eritroformator.

Liza este secundară produşilor toxici acumulaţi în organism care generează modificări morfofuncţionale ale eritrocitelor (poikilocitoză, fragilitate osmotică, hematii cu spiculi), alterări ale transportului ionic transmembranar (cu acumulări de sodiu intraeritrocitar), dereglări ale ciclului glicolitic etc. La aceşti factori trebuie adăugată reducerea activităţii măduvei hematoformatoare prin produşii toxici acumulaţi, multiplele carenţe metabolice ale bolnavilor, precum şi deficitul în eritropoietină al uremicului.

SINDROMUL HIPERTENSIV

Sindromul hipertensiv, pus în evidenţă prin numeroase observaţii clinice şi cercetări experimentale, atestă raporturile cauzale existente între afecţiunile renale şi hipertensiunile arteriale. Fiziopatologia acestui sindrom are la bază mecanisme endocrino-renale, secreţia în exces de substanţe presoare prin sistemul renină –

Scanned with OKEN Scanner

angiotensină – aldosteron, alături de reducerea capacității hipotensoare pe care o exercită rinichiul sănătos.

SINDROMUL UREMIC

Insuficiența renală cronică duce, până la urmă, la un sindrom grav, uremia cronică, caracterizat prin tulburări mari metabolice, hidroelectrolitice, acido-bazice etc, cu afectarea principalelor funcții şi dereglarea homeostaziei întregului organism.

Explicarea fiziopatologică a marilor suferințe întâlnite în uremie este foarte dificilă şi uneori imposibilă. De la început s-a acordat un rol important retenției de uree, dar ureea introdusă cu scop terapeutic în organism nu a produs simptome toxice. Cercetările moderne, care s-au făcut la uremici hemodializați cu adaos de uree la lichidul de dializă (depurarea organismului de produşi toxici cu excepția ureei), au dus la ameliorarea netă a stării clinice a bolnavului chiar dacă ureea a atins valori de 250 – 300 mg %. Metabolitul azotat care este incriminat ca fiind o toxină uremică importantă este acidul guanidin – succinic, care prezintă creşteri importante în serul uremicilor; pe lângă aceasta, retenția substanțelor derivate din putrefacția intestinală (fenoli, indoli, amoniac etc) are un important rol toxic.

Suferințele organismului în uremie sunt extrem de polimorfe şi interesează toate organele şi sistemele care asigură homeostazia organismului.

Suferințele digestive sunt frecvente şi apar de obicei la un clearance creatininic sub 5 ml/min. Ele constau în anorexie, greață, vărsături, stomatită uremică, iar mai târziu diaree, câteodată sanguinolente. Suferințele digestive au la bază numeroase cauze, o atenție deosebită acordându-se iritației produsă de cantitatea mare de amoniac, din tubul digestiv, derivat din uree. Un alt factor cauzal al suferințelor digestive, în special în producerea vărsăturilor este hipotonia osmotică cu hiperhidratare celulară (intoxicația cu apă) care apare în urma depleției de sare. Hiperfosfatemia, şi în unele cazuri hipercalcemia (prin hiperparatiroidism) favorizează tulburările digestive.

Aparatul cardiovascular este şi el implicat deseori în sindromul uremic. Insuficiența cardiacă din uremie se datoreşte în primul rând hipertensiunii arteriale întâlnită frecvent în nefropatiile cronice; la aceasta se mai adaugă, ca factor adjuvant, anemia importantă şi tulburările hidroelectrolitice ca hipo- şi hiperkaliemia, hipermagneziemia, hipocalcemia, care alterează metabolismul miocardului etc.

➤ Pericardita uremică apare într-o fază înaintată a uremiei iar cauza ei nu se cunoaşte precis; uneori la bolnavii cu uremie terminală poate apărea hemopericardul cu tamponare cardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările metabolismului fosfocalcic se pot prezenta în cadrul sindromului uremic sub două forme: osteomalacia şi hiperparatiroidismul secundar, care deseori coexistă la acelaşi bolnav.

➤ Osteomalacia se datoreşte unei rezistenţe crescute la acţiunea vitaminei D din uremie, consecinţa nivelului sanguin scăzut al 25 – hidroxi colecalciferonului – metabolit activ al vitaminei D3; în aceste condiţii se întâlneşte o resorbţie scăzută a calciului din intestin, creşterea calciului fecal, hipocalcemie şi hipocalciurie; în acelaşi timp creşte fosforul anorganic prin ser.

➤ Hiperparatiroidismul secundar, consecinţă a hipocalciemiei (mai ales a fracţiunii sale ionizante), întâlnit în uremie, generează leziuni de osteită fibroasă; hiperfosfatemia care apare în stadiile mai avansate agravează hipocalcemia şi stimulează în plus paratiroidele. Tulburările metabolismului fosfocalcic din cursul uremiei realizează sindromul cunoscut sub numele de osteodistrofie renală.

Sanguin se întâlneşte constant o anemie (prin deficit de sinteză a hematiilor, carenţe, liză sub acţiunea factorilor toxici, deficit de eritropoietină etc); la aceasta se adaugă un sindrom hemoragic care apare de obicei într-o fază avansată a uremiei, la o creatininemiei de peste 14 mg % şi se traduce prin epistaxis, gingivoragii, metroragii, hematemeze etc. În aceste condiţii se constată alungirea timpului de sângerare, scăderea adezivităţii factorului III plachetar etc. manifestări atribuite unor afecţiuni plachetare câştigate în cadrul uremiei. Un rol cu totul deosebit în producerea sindromului hemoragipar este acordat acidului guanidin – succinic şi compuşilor fenolici; totuşi patogenia este mult mai complexă, de aceea trebuie luaţi în considerare şi alţi factori care explică, printre alte suferin]e şi pe cele sanguine.

Suferinţele respiratorii se caracterizează prin dificultăţi în difuzarea şi utilizarea oxigenului, dereglări ale ritmului şi mecanismelor care coordonează respiraţia (în special datorită stării de acidoză a uremicului) fapt exteriorizat prin respiraţie de tip Cheyne – Stokes sau Kűssmaul.

➤ Pneumopatia uremică (plămân uremic) are la bază procesul de hiperpermeabilitate a capilarelor pulmonare ca urmare a tulburărilor hidroelectrolitice, acidotice, hemodinamice.

➤ Suferinţele neuropsihice, manifestate la început prin astenie, apatie, somnolenţă, polinevrite etc, se termină prin instalarea comei uremice; toate acestea sunt puse în special pe seama dezechilibrelor hidroelectrolitice, acidobazice cât şi produşilor toxici menţionaţi.

Convulsiile se descriu în general la hipertensivii cu atingeri vasculare cerebrale difuze cât şi la cei cu modificări brutale ale natremiei şi ale echilibrului acido-bazic. Tulburările neuropsihice pot fi

Scanned with OKEN Scanner

accentuate de diferite medicamente, fapt ce explică toleranța scăzută a acestor bolnavi față de unele substanțe medicamentoase.

Uremia poate fi generată şi de cauze extrarenale: uremia extrarenală întâlnită în hipotensiunile din insuficiența cardiacă, hemoragii, şoc, deshidratări mari (diaree, vărsături, ocluzii intestinale) sau perturbări hidroelectrolitice (tabelul nrXI).

***Tabel XI**: Principalele modificări funcționale într-o serie de boli extrarenale*

Boala	Flux glomerular	Flux plasmatic renal	Fracția filtrată
Insuficiența cardiacă	↓	↓	↑
Valvulopatii nedecompensate	+	↓	↑
Valvulopatii decompensate	↓	↓	↑
Boli cardiace congenitale cu cianoză	+↓	↓↓	↑
Ateroscleroză	↓	↓	
Hipertensiune arterială	+↓	până la ↓↓↓	↑
Deshidratare	↓↓↓	↓↓↓	↑
Comă diabetică	↓↓↓	↓	↑
Ciroză hepatică	↓↓	↓↓	
Anestezie	+↓	↓↓	
Boala Cushing	+ până la ↓↓	+ până la ↓↓	+↑
Anemie cronică	↓	↓	+↓
Hipotiroidie	↓↓	↓	↑
Hipertiroidie	+↓	+↑	↓

Instalarea uremiei este un proces complex care se desfăşoară în mai multe etape, prin participarea factorilor renali şi extrarenali, în succesiuni variabile, intricați în diverse grade; în cale mai frecvente cazuri ea este consecința acumulării produşilor de catabolism – uree, acizi aromatici, indican, fenoli, acid guanidin – succinic etc, denumiți şi "toxine uremice", a dereglărilor hidrice, electrolitice (hipocalcemie, hipermaneziemie etc), acido-bazice şi a perturbărilor sistemelor biologice de reglare a homeostaziei, realizându-se astfel o "ambianță uremică" plurifactorială.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel XII : Sindromul umoral al insuficienței renale acute

	Faza anurică	Faza de reluare a diurezei
ACIDUL URIC	Creşte precoce prin: - hipercatabolism endogen ↓filtratului glomerular	↓ treptat până la valori normale
UREEA	Creşte rapid în primele zile, apoi lent prin: ↑catabolismului endogen - distrugeri celulare ↓secreției tubulare ↓filtrării glomerulare ↑ reabsorbției tubulare	↓ lent după un mic croşet ascendent
CREATININA	Creşte prin: -catabolism endogen muscular -distrugeri celulare ↓ filtrării glomerulare	↓ treptat până la valori normale
ECHILIBRUL HIDRO-ELECTROLITIC	De obicei hiperhidratare globală; obligatoriu hiperhidratare celulară prin creşterea apei endogene hiperkaliemie prin: -anurie -hipercatabolism favorizată -transmineralizare favorizată de acidoză -distrugeri tisulare -hiperfosfatemie hipersulfatemie ↓natremie, ↓cloremie prin: - diluție - pierderi digestive - transmineralizare ↓calcemie ↓bicarbonaților	Tendință la deshidratare Tendință la scăderea sub valorile normale prin poliurie şi reintrarea celulară ↓ rapid ↓ rapid Se accentuează prin poliurie Persistă cu manifestări de tetanie prin dispariția mai rapidă a acidozei Normalizare
ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC	Acidoză metabolică prin ↓ filtrării glomerulare şi ↓reabsorbției tubulare	Revenire relativ rapidă la normal

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alderman MH, Ooi WL, Chen H et al. – *Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients.* Am. J. Hipertens. 1997; 10: 1 – 8.

2. Al-Obaidi K.M., Philippou H., Stubbs J.P. et al.: *Relationships between homocysteine, factor VIIa and thrombin generation in acute coronary syndromes.* Circulation, 2000; 101, 372 – 377.

3. Anand – Srivastava BM: *Atrial natriuretic peptide – C receptor and membrane signalling in hypertension.* J. of Hypertension, 1997; 15: 815 – 825.

4. Barbu R, Nedelcu I., *Rinichiul, fiziopatologie clinică,* Ed.Medicală, Bucureşti, 1988.

5. Baron J. H: *Peptic ulcer: a problem almost solved.* Journal of Royal College of Physicians of London, 1997; 31; 512 – 518.

6. Baron J.H: *An assessment of the augmented histamine test in the diagnosis of peptic ulcer.* Gut, 1993; 4; 243 – 53.

7. Baron J.H: *The discovery of acid inhibition.* Yale J. Biol Med, 1994; 24; 21 – 36.

8. Becker FH, Piper JA, Flynn EW: *Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation.* Am. J. Respir. Crit care Med, 1999; 159; 112- 118.

9. Berceanu Şt., *Hematologie clinică,* Ed. Medicală, 1977.

10. Bousquet J., Chancz P., Lacoste J.Y. et al. *Eosinophilic inflammation in astm.* N. Engl. J. Med., 1990; 323: 1033 – 9.

11. Bravo EL: *Envolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma.* Endocrinol. Rev. 1994; 15: 356 – 368.

12. Braun J. *Ghid clinic de Medicină Internă – explorări, diagnostic, terapie, urgenţe,* ed.a 5-a, Ed. Medicală, 1997.

Scanned with OKEN Scanner

13. Brian J.W: *Dynamics of pulmonary gas exchange.* Circulation (suppl, 1987; 76; VI – 18 – 27.

14. Buja LM, Willerson JT: *Role of inflammation on coronary plaque disruption.* Circulation, 1994; 89, 503 – 505.

15. Cohen – Solal A: *Role of aldosteron in heart failure*; Eur Heart J., 2000; 2 (Suppl. A); A 17 – A 20.

16. Cohn N J: *From hypertension to heart failure* – Eur. Heart J. Supplements, 2000, 2: A2 – A5.

17. Colucci SW, Braunwald E: *Pathophysiology of heart failure; Heart Disease,* WB saunders, Philadelphia, 1999; 364 – 74.

18. Covic Mircea, Covic A. *Boala polichistică renală autosomal dominantă (ADPKD)*, Ed. Polirom, Iaşi, 1999.

19. Cucuianu M., Crâsnic I., Pleşca – Manea L.: *Biochimie clinică. Fundamentare fiziopatologică.* Ed. Dacia, Cluj – Napoca, 1998.

20. Davey P, Meyer T, Coats A et al: *Ventilation in chronic heart failure: effects of physical training.* Br Heart J, 1992; 68; 473 – 7.

21. Davies PF: *Flow – mediated endothelial mechanotransduction.* Physiol Rev, 1995; 75; 519 – 560.

22. Dean C.N, Brown K.J, Himelman B.R et al: *Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia*. Am Rev Resp Dis, 1992; 146; 941 – 945.

23. Dumitraşcu D., *Patologia digestivă funcţională,* Ed.Medicală, Bucureşti, 1991.

24. Falk E, Shah PK, Fuster V: *Coronary plaque disruption.* Circulation, 1995, 92, 657 – 671.

25. Ferrari R, Bachetti T, Agnoletti L,Comini L, Curello S: *Endothelial function and dysfunction in heart failure;* Eur Heart J, 1998; 19 (Suppl. G); G 41 – G 47.

Scanned with OKEN Scanner

40. Karmazyn M: *Expression and role of NHE in myocardial injury*; Eur. Heart J. (Suppl.K), 1999; 1; K 40 – K 43.

41. Katz DS: *Mechanisms and implications of endothelial dysfunction in congestive heart failure.* Current Opinion in Cardiology, 1997; 12; 259 – 264.

42. Keith M, Geranmayegan A, Sole JM: *Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure.* J Am c Cardiol, 1998; 1; 1352 – 1356.

43. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogava H, Fujimoto K: *Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina.* Circulation, 1996; 94, 267 – 272.

44. Kumar, Kotran, Robbins: *Basic Pathology,* sixth edition, 1997

45. Luster D.A. *Chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation.* The N. Engl. J. of Med., 1998; 338: 436 – 444.

46. Malek AM, Izumo S: *Molecular aspects of signal transduction of shear stress in the endothelial cell.* J Hypertension, 1994; 12; 989 – 999.

47. Marlfertheiner P, Ditschuneit H: *Helicobacter pylori, gastritis and peptic ulcer.* Berlin; Springer – Verlag, 1990.

48. Mittmann C, Eschenhagen T, Scholz H: *Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure.* Cardiovascular Research, 1998; 39; 267 – 275.

49. Miu N: *Hepatitele cronice ale copilului.* Casa cărții de știință, 1999.

50. Mungiu Ostin C., Paveliu Fraga, Paveliu S., *Farmacologie biochimică – o abordare terapeutică,* Ed.Infomedica, 2000.

51. Negoiță C. *Clinică Medicală, vol.I şi Vol.II,* Ed. Didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1995.

52. Nor EJ, Christensen J, Mooney JD et al.: *Vascular endothelial growth factor (VEGF) – Mediated angiogenesis is associated*

Scanned with OKEN Scanner

65. Sidebotham R.L, Baron J.H, Hollander F.: *The two component mucous barrier.* Gastroenterology International, 1994; 5; 135 – 140.

66. Stanciu C., *Gastroenterologie practică,* vol.I şi vol.II, Ed.Junimea, 1979.

67. Târcoveanu E.: *Patologie chiurgicală – esofag, duoden, stomac.* Ed. Dosoftei, Iaşi, 1995.

68. Teodorescu Exarcu I. *Fiziologia şi fiziopatologia digestiei,* Ed.Medicală, Bucureşti, 1982.

69. Tobian L: *Salt and hypertension. Lessons from animal models that relate to human hypertension.* Hypertension, 1991; 17 (supl I): 152 – 158.

70. Vîlcu Al.: *ERITROCITUL,* Ed. Med.Bucureşti, 1977.

71. Volpe M, Tritto C, Testa U et al: *Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic and hormonal profiles;* Am J Cardiol, 1994; 74; 468 – 473.

72. Wehling M, Spes C, Win N et al: *Rapid cardiovascular action of aldosterone in man.* J Clin Endocr Metab, 1998; 83; 3517 – 22.

73. Weinberger m MH, Fineberg NS: *Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time.* Hypertension, 1991; 18: 67 – 71.

74. Zarifis J, Lip GY, Leatherdale B, Beevers G: *Malignant hypertension in association with primary aldosteron.* Blood Pressure, 1996; 5: 250 – 254.

Scanned with OKEN Scanner

Omul este constituit din corp, minte şi imaginaţie. În timp ce corpul este imperfect, imaginaţia a transformat viaţa de pe această planetă. Folosind intens toate resursele de energie, mintea omului trebuie să aibă toate cunoştinţele necesare vindecării trupului. Fiziopatologia reprezintă, în medicină, calea principală a cunoaşterii.

ISBN 973-8148-32-4

Scanned with OKEN Scanner